



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103096966 A

(43) 申请公布日 2013. 05. 08

(21) 申请号 201080057212. 3

大卫·约翰逊 拉斯洛·法卡斯

(22) 申请日 2010. 10. 19

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

(30) 优先权数据

12/581, 756 2009. 10. 19 US

代理人 潘飞 杨勇

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 06. 15

(51) Int. Cl.

A61M 25/10 (2013. 01)

A61M 25/088 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/053146 2010. 10. 19

A61M 25/092 (2006. 01)

A61M 31/00 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

W02011/049920 EN 2011. 04. 28

A61M 1/00 (2006. 01)

A61M 5/142 (2006. 01)

(71) 申请人 药物代谢动力公司

地址 美国加利福尼亚

申请人 叶赫沙·沙查尔

托马斯·陈

莱斯利·法卡斯

布鲁斯·马克思

大卫·约翰逊

拉斯洛·法卡斯

(72) 发明人 叶赫沙·沙查尔 托马斯·陈

莱斯利·法卡斯 布鲁斯·马克思

权利要求书2页 说明书15页 附图21页

(54) 发明名称

利用移植的磁通路泵 (MBP) 治疗软脑膜癌症的节拍式对流增强的鞘内化疗供给

(57) 摘要

一种磁控的泵被移植至病人的脑脊髓液中，并且以对应于病人的具体需要的受控速率供给多种药剂。本发明包括一个将被移植的挠性双壁腔的肿瘤内的导管。分析从病人身体中抽出的脊髓液。基于连续节拍，通过一个内部化的泵向 CSF 中供给药物。CSF 被取出，并且通过分光光度分析或实验室芯片被分析用于 VEGF 和其他细胞因子。所述设备的操作以及治疗都基于这些测量而被远程控制，并且通过一个外部控制器显示。

1. 一种用于向病人的脑脊髓液(CSF)供给药剂的方法,包括:
通过外科手术将一个导管移植至病人的CSF中的一个限定的治疗位置;
将所述导管的远端联接至一个布置在所述治疗位置的磁运行脊髓泵;
将所述导管的近端联接至一个布置在所述治疗位置外部的分析器单元;
操作位于所述病人CSF内的泵,以将药剂注入到所述治疗位置;
从所述治疗位置吸入CSF的样本,并将所述CSF样本传递至所述分析器单元;
通过所述分析器单元跟踪和监控所述病人的治疗进程;
通过控制所述分析器单元来变更和改变所述病人的治疗;以及
重新填充和更换位于所述分析器单元中的药剂的贮存器。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中操作所述磁运行脊髓泵包括通过磁螺线管的振动来收缩和膨胀所述脊髓泵中的内膜贮存器。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中吸入所述CSF的样本进一步包括通过磁螺线管的振动将CSF样本吸入限定在所述脊髓泵中的外膜和内膜之间的一个膜内贮存器。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中跟踪和监控所述病人的治疗进程进一步包括使脊髓液的样本通过所述分析器单元中的一个用于脊髓液分析的装置。
5. 根据权利要求4所述的方法,其中使脊髓液的样本通过一个分析装置进一步包括借助所述分析器单元测量肿瘤内药剂给药的有效性。
6. 根据权利要求5所述的方法,其中测量肿瘤内药剂给药的有效性进一步包括将从分析器单元装置获得的结果显示在一个显示器上。
7. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括提供药剂注入的手术前模拟,以借助于一个扩散模型使效率最大化以及使毒性最小化。
8. 根据权利要求1所述的方法,其中通过控制所述分析器单元变更和改变所述病人的治疗进一步包括从一个远程键盘将指令功能和数据输入到所述分析器单元,以及将所述指令显示在一个显示器上。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中通过控制所述分析器单元变更和改变所述病人的治疗进一步包括借助于蓝牙®收发器和天线将指令功能和数据发送至所述分析器单元。
10. 根据权利要求1所述的方法,其中重新填充和更换位于所述分析器单元中的药剂的贮存器进一步包括重新填充和更换联接至所述分析器单元的至少四个药物安瓿。
11. 一种用于向病人的脑脊髓液(CSF)供给药剂的方法,包括:
通过外科手术在病人的皮肤下面将一个多供给导管移植至治疗位置;
将所述多供给导管联接至一个分析器单元;
操作位于病人CSF中的所述多供给导管,以将所述药剂注入到所述治疗位置;
从所述治疗位置吸入CSF的样本,并将所述CSF样本传递至所述分析器单元;
通过所述分析器单元跟踪和监控所述病人的治疗进程;
通过控制所述分析器单元来变更和改变所述病人的治疗;以及
重新填充和更换位于所述分析器单元中的药剂的贮存器。
12. 根据权利要求11所述的方法,其中通过所述分析器单元跟踪和监控所述病人的治疗进程进一步包括显示随着时间的过去所述多供给导管在所述治疗位置内分配的药剂的量。

13. 根据权利要求 11 所述的方法,其中从所述治疗位置吸入 CSF 样本包括在限定于所述多供给导管的近端的至少两个近端端口处吸入 CSF 样本。

14. 根据权利要求 11 所述的方法,其中跟踪和监控所述病人的治疗进程进一步包括使所述 CSF 样本通过所述分析器单元中的一个用于脊髓液分析的装置。

15. 根据权利要求 14 所述的方法,其中使脊髓液的样本通过一个分析装置进一步包括借助所述分析器单元测量药剂给药的有效性。

16. 根据权利要求 15 所述的方法,其中测量药剂给药的有效性进一步包括将从分析器单元装置获得的结果显示在一个显示器上。

17. 根据权利要求 11 所述的方法,进一步包括提供所述药剂注入的手术前模拟,以借助于一个扩散模型使效率最大化以及使毒性最小化。

18. 根据权利要求 11 所述的方法,其中通过控制所述分析器单元变更和改变所述病人的治疗进一步包括从一个远程键盘将指令功能和数据输入到所述分析器单元,以及将所述指令显示在一个显示器上。

19. 根据权利要求 18 所述的方法,其中通过控制所述分析器单元变更和改变所述病人的治疗进一步包括借助于蓝牙®收发器和天线将指令功能和数据发送至所述分析器单元。

20. 根据权利要求 11 所述的方法,其中重新填充和更换位于所述分析器单元中的药剂的贮存器进一步包括重新填充和更换联接至所述分析器单元的至少四个药物安瓿。

利用移植的磁通路泵(MBP)治疗软脑膜癌症的节拍式对流增强的鞘内化疗供给

[0001] 发明背景

技术领域

[0002] 本发明涉及可移植的药供给系统的领域,更具体地,涉及一种磁控制的抽吸泵(aspirating pump),以及一种使用该抽吸泵用于将节拍式鞘内化疗(metronomic intrathecal chemotherapy)供给至病人的脊髓液(spinal fluid)中的方法。

背景技术

[0003] 当肿瘤在人体内形成时,可用治疗的选择非常窄。在肿瘤形成于要害器官诸如脑部或脊髓内时更是如此。众所周知,诸如形成在脑部的软脑膜和脊髓中或者软脑膜和脊髓周围的软脑膜癌症(leptomeningeal carcinomatosis)的疾病非常难以治疗,因此具有高的死亡率。

[0004] 软脑膜癌症是由来自系统癌症(通常乳腺、肺、以及黑素瘤)的软脑膜的转移种植(metastatic seeding)引起的。如果不治疗,病人一般在诊断的两个月内死亡。传统上,用于治疗在脊髓中或脊髓周围的软脑膜癌症的选择包括放射、化疗、以及局部鞘内或脑室内化疗。这些治疗软脑膜癌症的在先方法中的每一个都在过去具有一些形式的成功,但是它们中的每一个也都包括各种缺陷和隐患,使得它们在治疗病人时不那么理想。需要的是更加可靠的、更容易的、以及有效的用于治疗软脑膜癌症的方法。

[0005] 放射是一种用于软脑膜癌症的常见治疗模式。其通常被设定为分段(fractionated)剂量治疗,在六周的时间段内覆盖围绕脊柱的某一区域。包括射波刀(cyberknife)和伽马刀的空间局部形式的放射都已使用,并且在软脑膜增加的集中区域具有不同水平的成功。尽管放射仍被广泛认为是辅助治疗的最有效方式之一,但其具有的缺点是有限的一小部分和应用。

[0006] 用于对抗脑肿瘤的另一方法是系统化疗。系统化疗是作为放射的辅助的一个可行的选择。然而,其由于如下原因在脊柱的转移种植中的效力方面是受限的:1)供给通过血脑/脊髓屏障;2)癌细胞的抗药性的形成;以及3)来自化疗制剂的系统副作用。因为血脑/脊髓屏障仅在存在软脑膜癌症处部分失效,因此其仍削弱了有效地将系统化疗供给并传送至脊髓液。最后,化疗被系统分布在整个身体中。因为病人的整个身体都进行治疗(不仅是脊髓相关区域),因此会出现不希望副作用,诸如反胃、腹泻、脱发、食欲下降和能量的降低。一些副作用对于某些病人如此之强,使得化疗不可用作他们的治疗手段,从而减少了他们的总体生存机会。

[0007] 事实上,即使使用放射和系统化疗,患有软脑膜癌症的病人的中间目前存活时间仅为大约六个月。

[0008] 近来,利用 DepoCyt (一种长效的脂质体 Mra-C 并由日本的 Enzon Pharmaceuticals 生产)或者甲氨蝶呤的鞘内化疗已被使用,并具有一定程度的成功。大部

分病人都通过用 Ommaya 贮存器或腰椎穿刺的间隔注射化疗用品来治疗。不可避免地,尽管治疗,肿瘤仍会复发。因此,病人会形成脑积水,最后死亡。

[0009] 本发明所利用的使用混和给药(polypharmacy)的潜在假设是基于如下的前提,即,组合治疗优于单一治疗。此外,以受控的节拍方法控制混和给药的供给的构思被提倡为一种更优控制的方法。因此,在给予细胞毒素剂中的第一步骤是确定最大容许剂量(MTD)。然而,当用在传统的治疗方法(诸如化疗)中时,细胞毒素剂被以如下方式供给到病人,即,允许细胞毒素剂或多或少全局地分布在病人的整个身体中。因为在任何给定时间在预期位置仅存在所给予剂量的一小部分,因此要求相对大的药物剂量。剩余的剂量将在身体的其他部分中。此外,常规化疗的主要问题是在对准(targeting)癌细胞时缺乏专一性。

[0010] 使用大剂量的有毒制剂通常导致严重的以及使人衰弱的副作用。此外,全局给药通常与协同使用多种药剂来治疗肿瘤或其他症状的组合疗法是不相容的。因此,全局给药来治疗肿瘤和其他这种医学症状是一种效率低并且通常危险的方法,通常导致严重的或使人衰弱的副作用。

[0011] 最近,在医药供给系统的领域存在一些进展。这些系统中的大部分都采用将多种药物释放至病人身体内或周围的多个不同位置的泵或其他装置的形式。

[0012] 例如,在现有技术中发现的许多装置都非常类似于美国专利 6,852,104(“Blonquist”)和 6,659,978(“Kasuga”)中公开的发明。这两个发明都包括一个用于容纳治疗药物的小容器、一个用于将治疗药物泵送至病人身体的泵、以及一些电子控制系统,该电子控制系统允许使用者对具体量以及何时给予某一治疗药物进行编程。尽管这些设备对于向糖尿病病人给予某些药物诸如胰岛素可能是理想的,但是它们中任何一个都不被设计为适合用于直接治疗在病人的脑部和脊髓内的软脑膜癌症。

[0013] 其他现有技术实例诸如美国专利 5,242,406(“Gross”)和 6,571,125(“Thompson”)提供了更小、更方便的替代物用于给予药物,然而它们分别依赖于保持一组特定的压力以及一定量的电流,使得它们太复杂并易于出错。

[0014] 美国专利 7,351,239(“Gill”)、7,288,085(“Olson”)以及 6,726,678(“Nelson”)公开了一种能够将药物流体供给至脑部的泵或贮存器,但是要求所述泵和药物贮存器被移植在病人身体内的不同位置。这样的配置不仅对于病人而言是不舒适的,而且还增加了感染的可能性以及不必要地使移植过程复杂化。此外,每次病人需要重新填充药物贮存器或者更换泵电池时,医生必须侵入性地重新进入病人身体。最后,没有任何一个现有方法公开了一种测量脉管内皮生长因子(VEGF)的值得方法,使得能够修改所供给的药剂、毒性以满足具体的个体病人的需要。

[0015] 需要的是如下一种能够直接向脑部和脊髓的脑脊髓液(CSF)供给药剂的装置和方法,其易于操作并且相对容易移植,同时,易于在病人的整个治疗周期中保持并且根据病人的具体需要定制,而不导致与前述治疗方法相关的所有不良副作用。

发明内容

[0016] 一种磁控的泵被移植至病人的脑脊髓液(CSF)中,并且以对应于病人的具体需要的受控速率供给一剂量的治疗药剂,以治疗软脑膜癌症。

[0017] 本发明示出的实施方案通过利用移植到 CSF 中的多供给导管来有效治疗脑膜癌

症,从而解决了现有技术中的上述局限和其他问题。通过至少两个近端端口,一个内部化(internalized)的外部受控的泵以对应于病人的具体需要的受控速率供给多达四种不同类型的化疗药剂。分析从病人中抽出的脊髓液。基于这些测量远程控制所述设备的运行以及治疗,并且通过一个外部控制器显示。

[0018] 多供给泵具有三个部件:近端头部贮存器、从所述近端头部延伸的导管、以及连接至所述导管的一个分析器单元。所述近端头部包括一个插入所述 CSF 的导管,本发明的示例实施方案包括如下一个近端供给装置,该装置将被移植到前角(frontal horn)的侧脑室或者被鞘内移植。袋的头罩(head cap)还包括如下一个阀,该阀允许设备的贮存器被重新填充,以及使已被吸入袋中的脑脊髓液通过一个吸嘴从病人的脊髓区域中取回。以这样的方式,所述泵还使得能够实现一种用于控制肿瘤内压力、以及用于取样流体的减压机构。

[0019] 本发明的一个实施方案包括一种多供给导管。用于向软脑膜癌引起的肿瘤的对流增强供给的常规导管由用于脑室腹膜分流的腹膜管的尖端处的单个端口组成,或者由在导管尖端的顶部的 1cm 内具有切割的多个孔的近端分流导管组成。

[0020] 联接至所述设备的头罩的药物入口管线和脑脊髓液回路管线都罩在硅树脂导管内。所述导管在病人的皮肤下延伸,在颈部的后耳位置,并且在可容易进入的位置从病人显露出来,诸如在锁骨的头部下面,如在导管中的端口 M (Port-M-Cath)。导管联接至一个分析器单元,由此形成药物供给系统。

[0021] 所述分析器单元是一个用于所述设备的多个关键部件的外壳装置。已从病人返回的脑脊髓液和 / 或肿瘤液体通过一个实验室芯片(lab-on-a-chip),该实验室芯片测量并监控脉管内皮生长因子(VEGF)水平,以指示病人的肿瘤负荷的进展或衰退。操作所述设备的使用者或医生接下来可基于这些测量调节或改变病人正在接受的药物疗程。联接至该单元的还有四个压电泵,所述压电泵通过导管发送多达四种不同的药剂。蓝牙®芯片还允许该单元被来自远程位置的医生控制。闪存芯片和人工智能处理器完成所需的电路,从而为病人提供了高效、容易地使用以设定和受控速率供给药剂的设备。最后,分析器单元或化疗泵送装置(CPD)包括一个为单元本身供电的持续长久工作的锂离子电池。

[0022] 因此,本发明的一个目的是为病人提供持续的药物治疗,而不需要在每次病人需要治疗时都重新移植一个导管。

[0023] 因此,本发明的一个目的是提供药剂的节拍性的连续供给。

[0024] 本发明的再一个目的是为负责病人治疗的使用者或医生提供对各种肿瘤参数的即时监控和反馈,以便相应地改变或调整病人的治疗。

[0025] 本发明的再一个目的是为患有由软脑膜癌引起的肿瘤的病人提供一种治疗他们病痛的有效方法,同时使化疗的副作用最小化。

[0026] 本发明的另一个目的是通过引入足够的肿瘤抗原来刺激病人的免疫系统,增强肿瘤逃避机制的疾病媒介(vectorial)变化机制。

[0027] 本发明的另一个目的是通过在病症消退能够发生之前,通过增加用于将细胞毒性细胞附接至目标细胞的细胞附着分子,帮助冲洗实体肿瘤。恶性细胞不能结合至细胞毒性细胞。使用本设备将改善和增强这样的过程。

[0028] 本发明的另一个目的是利用可编程的微控制器及其关联的阀机构,以改进的剂量、局部供给以及基于具体病例安排时间来给予生物学反应调节剂(BRM)。

[0029] 本发明的另一个目的是通过利用由其可编程性以及其逻辑(其被嵌入在微控制器查找表中)限定的设备控制模式,允许医生开出最佳生物剂量(OBD)的药剂而不是最大容许剂量(MTD)的药剂。

[0030] 本发明的另一目的是包括与化疗制剂相关联的药物动力学(pharmacokinetic)参数和药效参数,从而实现预期的结果,而没有本领域技术人员已知的毒副作用。

[0031] 本发明的另一目的是利用内置到设备中的通信链路,通过使用微控制器查找表的指令结构来实时改变过程,以在治疗过程中调节和修改药剂的输出。

[0032] 本发明的另一目的是通过修改位于所述设备中的阀的工作循环,来调节所述药剂的分配速率。

[0033] 本发明的另一目的是由于肿瘤 BRM 的多向性本质而调节肿瘤 BRM 的吸入量,并通过减少或增加在药物设备(MBP)中的各种制剂允许形成过程和机制,从而针对病人(例如,肿瘤、尺寸、消退等)提供具体的治疗。

[0034] 本发明的另一目的是为医生提供一种允许表示 BRM 级联效应的方法(由于细胞因子(cytokines)作为信使(messenger)与影响目标肿瘤细胞的协同的、额外的或敌对的相互作用的通信)。

[0035] 本发明的另一目的是基于药剂的毒性提供药剂(诸如细胞毒素化疗、BRM、以及其他)的时间安排,以及允许诸如生物药效率、溶度、浓度的测量以及基于局部性的循环,这二者都是用于消除软脑膜癌症的改进的方法。

[0036] 本发明的另一目的是通过设备的局部给药、定量供给和时间安排的能力,基于疾病阶段、免疫因素、身体重量、年龄以及时间生物学解决各种肿瘤的个体差异。

[0037] 本发明的另一目的是通过如下方法提供一种结合化学疗法供给 BRM 的有效模式作为组合疗法,即,使得带有 IL-2 的不同 I FN、或者结合单克隆抗体和肿瘤坏死因子(TFN)的 IL-2 的局部给药变得可行,以及在节拍性的疗程下通过利用本发明调节时间。

[0038] 本发明的另一目的在于通过如下方法使得药物制造商能够在动物和临床研究中评估其药物的有效性,即,通过不是作为病人的症状历程的文字报告,而是作为肿瘤对药剂的反应的生物学测量,来提供关于药剂的使用、剂量、周期、生理节奏时间效果、以及整个药物动力学和药效性状的细节和反馈。

[0039] 本发明的另一目的是提供一种用于局部给予 BRM、细胞毒性化疗制剂、以及其他的方法和设备,以增强那些支持降低肿瘤负荷以及消除肿瘤的重叠效果的机制。通过如下方法引起了改进的反应,即,使用生物调节器(通过产生细胞因子增强病人的抗肿瘤反应)、减少抑制器机制、增强病人的免疫反应、限制这种制剂的毒性(通过局部性)、使剂量最大化、增加细胞膜特性的易感性以在所述位置获得改善的化疗结果、以及减低肿瘤转移的能力。

[0040] 上述特性都是可测量的要素,这是因为定量供给和时间安排提高了化疗对于恶性细胞的有效性,并且降低了将这些毒素暴露给正常组织。一个实施方案提供了具有相对小的免疫抑制的改进的免疫调节。本发明的另一目的是提供限定改进剂量和时间安排的生物制剂,以使得每一制剂的抗肿瘤效果最大化,而不增加对于病人的毒性。通过利用组合疗法以及按照具体时间安排局部给予这种制剂的治疗形态是本发明的有益效果之一。

[0041] 本发明的另一目的是提供对药剂注入脊髓液的手术前模拟,以借助一个扩散模型使得注入效率最大化,并使局部毒性最小化。使用颅顶内部的药物扩散模型(DDM)允许将

目标药物供给至脑室以及脊髓蛛网膜下隙(SMS)的系统设计。基于计算流体动力学(CFD)方法,模型允许基于所建立的描述在脑部中的CSF运动的传输和化学动力学模型,准确估计人脑颅顶中的药物扩散。在实际的放置手术之前,所述模型能够用计算机辅助脑部分析被模拟,从而减少对试错动物实验或人体试验中的直觉定量供给的需要。

[0042] 最后,本发明的另一目的是为操作医生提供一种治疗软脑膜癌症的方法,而不用担心药剂被血脑屏障稀释或阻碍(即,直接将抗体注入肿瘤中)。

[0043] 尽管已经或者将要出于语法流畅以及功能解释的目的而说明所述设备和方法,但应清楚理解的是,除非是在35 USC 112下明确阐明的,权利要求不应被理解为必然以任何方式受到“装置”的构造或“步骤”限制的限制,而是根据司法等同原则理解为由权利要求提供的定义的含义及其等同物的全部范围,并且在权利要求是根据35 USC 112明确阐明的情况下,应根据35 USC 112理解为完整法定等同物。现在通过转向下列附图,能够更好地理解本发明,其中在附图中相同元件由相同数字标示。

附图说明

[0044] 图1a是在可移植泵单元已经成功移植到病人的侧脑室以及CPD已经被移植到胸腔的皮肤以下之后的病人身体的示意性横截面图。

[0045] 图1b是与植入的设备通信的外部控制单元的架构的方框示意图。

[0046] 图1c是示出可移植的袋及其相关联的通信控制器的示意图。

[0047] 图2是CPD的等轴视图。

[0048] 图3a是CPD的正视图。

[0049] 图3b是CPD的左侧视图。

[0050] 图3c是CPD的右侧视图。

[0051] 图3d是CPD的俯视图。

[0052] 图4a是突出显示供给连接器的CPD的右侧视图。

[0053] 图4b是图4a的供给连接器的放大视图。

[0054] 图4c是突出显示具有一个安瓿室(ampoule bay)的CPD的俯视图。

[0055] 图4d是图4c的安瓿室的放大视图。

[0056] 图5是CPD的局部分解图。

[0057] 图6是CPD的完全分解图。

[0058] 图7a是联接在一起的感应充电器组件和泵电子器件组件的顶部的立体图。

[0059] 图7b是联接在一起的感应充电器组件和泵电子器件组件的底部的立体图。

[0060] 图8a是泵电子器件组件的顶部的立体图。

[0061] 图8b是泵电子器件组件的底部的立体图。

[0062] 图9a是感应充电器组件的顶部的立体图。

[0063] 图9b是感应充电器组件的底部的立体图。

[0064] 图10a是可移植的软脑膜泵(leptomeningeal pump)的等轴视图。

[0065] 图10b是描绘限定可移植的脊髓泵(spinal pump)的“供应模式”的“静电肌(electrostatic muscle)”的示意图。

[0066] 图10c是描绘限定可移植的脊髓泵的“泵送模式”的“静电肌”的示意图。

- [0067] 图 11a 是可移植的脊髓泵的等轴视图,其中泵 - 密封互连断开。
- [0068] 图 11b 是泵头组件的放大视图。
- [0069] 图 12 是可移植的脊髓泵的截面图。
- [0070] 图 13a 是可移植的脊髓泵的局部剖开横截面图,其中突出显示了多个注射器刺(injector spines)。
- [0071] 图 13b 是图 13a 的圈起区域 13a 中的注射器刺的放大图。
- [0072] 图 13c 是可移植的头颅泵的内膜和外膜的放大横截面图。
- [0073] 图 14a 是中空的注射器针的侧视横截面图。
- [0074] 图 14b 是螺旋形的注射器针的侧视横截面图。
- [0075] 图 15a 是泵致动器组件的正视图。
- [0076] 图 15b 是泵致动器组件的横截面图。
- [0077] 图 16a 是泵致动器组件的分解仰视图。
- [0078] 图 16b 是泵致动器组件的分解俯视图。
- [0079] 图 17 是泵致动器组件的功能方框图。
- [0080] 现通过转向下面对优选实施方案的详细说明,能够更好地理解本发明及其各种实施方案,所述优选实施方案被作为限定在权利要求中的本发明的示例实施例而阐释。显然明了的是,如权利要求所限定的本发明可宽于下面所描述的示例实施方案。

具体实施方式

[0081] 定义

[0082] 除非另有限定,本文使用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。尽管在本发明的实践或测试中可以使用与本文所述的类似或相当的任意方法和材料,但现在仍描述这些方法、装置和材料。出于描述和公开在与本发明有关的可能会用到的出版物中已报道的材料和方法的目的,本文提及的所有出版物都通过引用方式被纳入本文。本文的任何内容都不应被认为是承认由于在先的发明使得本发明没有资格先于这些公开内容。

[0083] 本文使用的下列数学符号所表示的定义如下: Q 是药液流率(infusate flow rate); ρ_f 是药物流体密度; \vec{v}_f 是导管中的药物流体速度; μ_f 是药物流体粘性; D_b 是药物分子的体积扩散率; ρ_c 是 CSF 密度; \vec{v}_c 是脑室和蛛网膜下系统中的 CSF 速度; μ_c 是 CSF 粘性; D_b 是 CSF 中的药物分子的扩散率; ϵ 是组织多孔性; p 是注入流体压力; $\vec{\nabla}p$ 是压力梯度; D_e 是有效扩散张量; C_f 是药物浓度; \vec{v}_e 是多孔组织中的流体速度; D_e 是平均有效扩散率; κ 是脑组织的渗透率; \mathfrak{M} 是液电导率张量,其是关于流体粘性 μ 和有效组织渗透率张量 κ 的函数; $\vec{v}_f \cdot \vec{\nabla} C_f$ 是对流项; $D_e \cdot \vec{\nabla} C_f$ 是扩散通量(diffusion flux); $C_f(\vec{x}, t)$ 是组织平均物质浓度(tissue averaged species concentration); $R(C_f, \vec{x})$ 是由于代谢反应的药物分解;以及 $S(C_f, \vec{x})$ 是由于生物消除的汇点项(sink term)。

[0084] 优选实施方案的详细说明

[0085] 该设备在于 2008 年 6 月 20 日提交的美国专利申请序列号 12/143,720 中被另外描述和公开,此美国专利通过引用方式被整体纳入本文。

[0086] 所例示的实施方案的可移植的泵单元 100 包括如图 13c 中所示的内膜 107 和外膜 106。如图 12 中所示,内膜 107 封闭的空间是用于存储药剂或药剂混合物的药物贮存器 129。

[0087] 药物贮存器 129 的尺寸和体积以及由此的脊髓泵 100 本身的尺寸和体积对于不同病人是可以变化的。医生将作出决定具体的病人需要多少药物,然后相应确定药物贮存器 129 的尺寸。例如,相比于仅需要小剂量的病人,需要大剂量药物的病人将接受具有较大药物贮存器 129 的脊髓泵 100。

[0088] 转到图 13c,外膜 106 进一步包括分布在其整个表面上的多个微孔 112。当泵 100 处于吸入冲程时,由于在泵 100 的内侧和泵 100 外侧的周围区域之间存在压力差,脊髓液通过微孔 112 被吸入泵 100 中。经微孔 112 吸入的脊髓液的量通过内膜 107 和注射刺 108 的下部与药物贮存器 129 保持分离。接下来被包含在内膜 107 和外膜 106 之间的脊髓液的体积形成一个取样腔 111。脊髓泵 100 的部件优选由硅树脂制成,因为这是目前用于脑室腹膜分流的材料。但是,在不偏离本发明的原始主旨和范围的情况下,可以使用其他材料,诸如生物可降解的材料或其他合成物。

[0089] 可移植的泵单元 100 进一步包括布置在泵 100 的顶部的泵头 103 和布置在泵 100 的底部的泵螺线管 104。泵头 103 和泵螺线管 104 组件的具体部分在图 15a-16b 中示出。在图 15a 中,泵螺线管 104 由如下一个线圈 119 组成,所述线圈能够产生磁场,该磁场增强永久磁铁 118 的磁场或者削弱永久磁铁 118 的磁场。永久磁铁 118 由 NbFe35 陶瓷材料制成,但是在不偏离本发明的原始范围和主旨的情况下,可以使用其他材料。接下来根据线圈 119 的电流极性,线圈 119 可被拉向或推离永久磁铁 118。线圈 119 联接至一个线筒 120,并且由多个小的(40MWG)绕组构成。线筒 120 由多层线筒垫圈(washer)121 组成。因为线筒 120 附接至泵 100 的内膜 107 的挠性的皮肤状材料,线圈 119 的移动转化为药物贮存器 129 上的压力的增加或减小。

[0090] 控制通过线圈 119 的电流的量产生了可变且经调节的药物压力,药物压力转而调节通过上述多个注射器刺 108 的药剂的量。相反,线圈 119 的受控运动用作向泵的外膜 106 提供吸力的泵送功能,由此从病人身体中吸入周围的脊髓液。

[0091] 所述设备使用类似于呼吸作用的方法,从而不仅将药物泵送至含有癌细胞的脊柱,而且还通过在取样腔 111 中形成负压来取样紧邻区域(immediate area)。如图 12 中可见,泵螺线管 104 和泵头 103 使用磁铁 118 和线圈 109 作为螺线管来形成在泵头 103 和线筒 120 之间的吸引或互斥。这样的动作接下来被传递到泵 100。外膜 106 由比内膜 107 更刚性的高强度硅橡胶(durra silicon rubber)制成。当压力被泵螺线管 104 反向时,由于内膜 107 比外膜 106 更软,膜之间的间隙增加,负压通过外膜 106 上的刺 108 周围的抽吸器微孔 112 吸入脊髓液。回到图 15a 和 15b,这样的取样流体接下来经过供给/取样头 114 中的取样收集管道 128 从取样垫圈 115 之间被去除,并通过连接器板 113 出来。

[0092] 连接器板 113 具有药物入口 122 和取样管 123 连接。连接器板 113 还包括用于线圈 119、压力传感器 131 (在图 12 中示出)以及温度传感器 132 (也在图 12 中示出)的所有电连接。药物入口 122 和取样管 123 的顶部以及多个传感器和线圈连接可在图 11b 中看到。

[0093] 图 16a 和 16b 最佳示出了电连接是通过一系列传感器和线圈销(coil pin)126 再通过供给/取样头 114 传递到内部药物贮存器 129 中的多个传感器和线圈连接 125。与线

圈 119 的连接是用绝缘挠性线 130 (示出在图 12 中) 实现的。

[0094] 回到图 16a 和 16b, 内膜 107 和外膜 106 通过垫圈 121 附接并且压缩至线筒 120。线筒 120 在永久的 NdFeB 磁铁 118 上自由行进。磁铁 118 永久地联接至供给 / 取样头 114。内膜 107 和外膜 106 还直接地联接至供给 / 取样头 114。取样垫圈 115 和线筒 120 还为药物贮存器 129 提供 0.020 英寸的必要间隙。压缩螺母 117 压缩一个内膜垫圈 116, 以将内膜 107 相对于供给 / 取样头 114 夹紧。如图 15b 中所示, 供给 / 取样头 114 还包括药物分散管 (dispersion tube) 124, 该药物分散管将待要给予病人的药剂或药剂的混合物释放到药物贮存器 129 中。

[0095] 回到图 10a, 在脊髓泵 100 的头部, 泵头组件 103 通过封装在泵 - 密封互连 (pump-to-seal interconnect) 101 中的一系列流体管线和电连接被联接至密封连接器 102。密封连接器 102 本质上是一个控制允许进入或离开泵 100 的流体的量的阀。当需要更多药剂时, 密封连接器 102 打开并允许药剂行经泵 - 密封互连 101 并且进入下面的药物贮存器 129。当已经应用正确量的药剂时, 密封连接器 102 闭合, 并且所有进入的流体流都停止。附加地, 密封连接器 102 罩住如下一个吸嘴 (未示出), 该吸嘴向取样腔 111 施加吸力并且吸上来最近获取的脊髓液离开泵 100 并且通过密封连接器 102。

[0096] 图 10b 和 10c 进一步描绘了如由脊髓泵 100 使用的泵送模式 (pump mode) 145 和供应模式 144。图 10b 和 10c 描绘了在其闭合状态 134 的静电肌 64, 其也是供应模式 144, 其中药剂或 BRM 被从脊髓泵 100 中泵送出并传输到感兴趣的预期肿瘤位置或生物学组织。

[0097] 在图 10b 中, 入口喷嘴被示为 136, 此时出现一个增加的腔室体积 141。腔室体积的增加导致来自入口 136 的流 138 进入腔室 142, 并且同时, 还存在少量从出口 137 流入腔室 142 的流体。但是, 由于入口 136 和出口 137 的文丘里作用 (venturi action), 总的净流是从脊髓泵 100 进入腔室 142。在这样的情况下, 入口 136 呈现扩散器作用 143, 出口 137 呈现喷嘴作用 140。

[0098] 图 10c 呈现在打开状态 135 的静电肌 64, 这也是泵送模式 145。在该情况下, 腔室体积 151 减小, 这导致发生从腔室 150 经过出 148 到肿瘤位置 41 的净流。尽管存在从腔室 150 到入口的少量的流 147, 但是净流还是相当大的并且是从腔室 150 到肿瘤位置 41。在该模式中, 入口 147 呈现喷嘴作用 152, 以及出口呈现扩散器作用 149。

[0099] 转向图 1a, 供给软管 (delivery hose) 200 联接至设备的密封连接器 102 以及化疗泵装置 (CPD) 1 部分。供给软管 200 由此用作在本发明的泵送和分析部分之间的导管, 并且罩住重新填充管线、取样流体回路管线、以及多个用于各种传感器和线圈 119 的电连接。

[0100] 密封连接器 102 联接至泵 100 并且牢固地嵌入在病人身体中, 同时分流管的顶部从病人身体伸出。供给软管 200 联接至密封连接器 102 并且从泵 100 引出, 并在皮肤下面到达病人的颈部后面。将导管 200 保持在皮肤下面的目的是为了在病人接受治疗时给病人一种常态感和自信。

[0101] 图 1b 示出了一个与 CPD1 通信的外部分析器单元 300。通过使用 RF 发射器 304 及其关联的天线 302, 以及带有其关联天线 301 的 RF 接收器 303, CPD1 与外部分析器 300 通信。在将 CPD1 皮下移植到病人 39 体内之后, 系统允许装置可编程, 从而在一段时间中以合适间隔并以处方剂量分配药剂。一旦 CPD1 和脊髓泵 100 被移植并且处在运行中, 医生可决定改变运行参数, 诸如分配到肿瘤位置的药物的量或者与分配过程相关的时间间隔。医生

使用图 1b 中所示的外部分析器单元 300 与 CPD1 的内部电子器件通信,所述外部分析器单元可以是台式计算机或任何其他类似的合适装置的形式。外部分析器单元 300 能够通过其自身的微控制器 305 经由 RF 发射器 304 及其天线 302、以及 RF 接收器 303 及其天线 301 与 CPD1 中的微控制器通信;或者经由位于外部分析器单元 300 中的串行通信端口 307 与 CPD1 中的微控制器通信。接下来新的命令组被传递至脊髓泵 100。这些新的命令数据接下来被存储在 CPD1 的微控制器的存储器中,所述存储器现在被重新编程以执行编码在新的指令组中的程序。

[0102] 在一个实施方案中,外部分析器单元 300 被用于执行如下的计算机软件,所述计算机软件提供药剂注入的手术前模拟,以通过扩散模型来最大化注入效率并且最小化局部毒性。药物扩散模型(DDM)考虑脑部几何形状,从来自血液的脉络丛中产生 CSF 的方式,还从来自被认为通过多孔的细胞外空间朝向脑室渗透的脑组织的脉络丛中产生 CSF 的方式,以及通过脑室和 SMS 的 CSF 流。该模型不考虑其他的颅内动态条件,诸如由于在心动周期中的心脏收缩期间软组织(parenchyma)和脉络丛的膨胀引起的脉动的 CSF 运动。

[0103] 在第一步骤中,特定病人的 MRI 被用于提取脑部内的 CSF 空间的解剖学准确几何形状,以及脑部选择区域中的 CSF 流速度。在第二步骤中,脑部区域被分为小的离散的体积网格。在第三步骤中,一组等式和边界条件描述在脑部区域中的有限体积之间的流物理特性和质量传递。在最后的步骤中,所述等式对有限体积和相邻体积之间的边界进行数学求解。

[0104] 病人特定的脑部成像数据不仅允许重构生理上准确的子结构以及在脑部中的各区域之间的边界,还使得能够测量体内 CSF 流场以及速度。脑部特性诸如多孔性、扩散率以及渗透率、以及 CSF 参数(诸如粘性和密度)能够根据脑部位置和参考文献被估计得出。这些参数结合基本的流体物理学使得能够量化如下的多向 CSF 流场,所述多向 CSF 流场与在脑部的主 CSF 通路中的临床观察一致。

[0105] 通过应用 Delaunay 三角测量法,包括 SMS 的脑部被分为小的三角形和四边形元素。为了简化,脑组织被假设为同质的各向同性多孔介质。每个小的有限体积与其邻近体积关联从而形成逻辑连接的计算网,该计算网可由商业网格生成器工具诸如 Gambit 生成。网格尺寸需要足够大以最少化用于计算的体积元素的数目,但是也要足够小以能够空间分解肿瘤区域的解剖学特性。典型的仿真由分布在整个脑部的大约 100,000 个体积元素组成。流传递和质量传递等式在由这些网组成的计算域上执行。

[0106] 向脑室给药被简单建模为将由药物溶质组成的水溶液通过注入导管灌入 CSF 的大池,该 CSF 的大池自然流动并且与周围的多孔脑组织相互作用。CSF 和药物溶液都被假设为其在脑部内的运动能够通过质量和动量守恒等式被描述的不可压缩的牛顿流体。此外,药物扩散由物质传输和化学动力学等式被描述。药物扩散模型由四部分组成:导管内的流、脑室和蛛网膜下系统中的流、多孔脑组织中的流、以及关于 CSF 和各种脑组织之间的头颅内动态学的边界条件。

[0107] 对于导管内的流,模型将导管的腔内空间分为小的有限元。有限元之间的流体流分别由如等式 1 和 2 中示出的连续性等式和 Navier-Stokes 等式建模。连续性等式(等式 1)描述了药物流体是不可压缩的。

$$[0108] \quad \vec{\nabla} \cdot (\rho_f \vec{v}_f) = 0 \quad (1)$$

[0109] Navier-Stokes 等式(等式 2)描述了流体流的动量是守恒的。其表明,导管中的流体速度的任何变化(等式的左手侧)都是由于压力梯度(由泵造成)和由于流体粘性的流阻力造成的。

$$[0110] \quad \rho_f \left(\frac{\partial \vec{v}_f}{\partial t} + \vec{v}_f \cdot \vec{\nabla} \vec{v}_f \right) = -\vec{\nabla} p + \mu_f \vec{\nabla}^2 \vec{v}_f \quad (2)$$

[0111] 由于流引起的导管内的药物分子的运动可用如等式 3 中所示的物质传输等式(species transport equation)建模。该等式表明由于扩散和对流引起的分子浓度的变化(等式的左手侧)取决于流体中的分子的扩散率和浓度梯度的乘积的发散(divergent)。

$$[0112] \quad \frac{\partial C_f}{\partial t} + \vec{v}_f \cdot \vec{\nabla} C_f = \vec{\nabla} \cdot (D_b \vec{\nabla} C_f) \quad (3)$$

[0113] 脑室内的流体流受脑室和蛛网膜下系统中的自然的 CSF 流的控制。在导管的尖端, CSF 速度与从导管中出来的流体速度相同: $\vec{v}_c = \vec{v}_f$ 。因为 CSF 也被假设为不可压缩的牛顿流体,因此 CSF 运动可由等式 4 和等式 5 中分别示出的连续性等式和 Navier-Stokes 等式描述。连续性等式(等式 1)描述了 CSF 的质量守恒。

$$[0114] \quad \vec{\nabla} \cdot (\rho_c \vec{v}_c) = 0 \quad (4)$$

[0115] 流体流的动量守恒由 Navier-Stokes 等式(等式 5)描述。该等式表明,脑室和蛛网膜下系统中的流体速度的任何变化(等式的左手侧)都是由于压力梯度(在脑室和 SMS 之间)和由于 CSF 粘性导致的流的阻力造成的。

$$[0116] \quad \rho_c \left(\frac{\partial \vec{v}_c}{\partial t} + \vec{v}_c \cdot \vec{\nabla} \vec{v}_c \right) = -\vec{\nabla} p + \mu_c \vec{\nabla}^2 \vec{v}_c \quad (5)$$

[0117] 如同在等式 3 中,由流引起的脑室和 SMS 内的药物分子的运动可用如等式 6 中所示的物质传输等式建模。该等式表明由于扩散和对流引起的分子浓度的变化(等式的左手侧)取决于 CSF 中的分子的扩散率和浓度梯度的乘积的发散。

$$[0118] \quad \frac{\partial C_f}{\partial t} + \vec{v}_c \cdot \vec{\nabla} C_f = \vec{\nabla} \cdot (D_c \vec{\nabla} C_f) \quad (6)$$

[0119] 脑组织内的流体流被建模为多孔介质中的流体流。脑部被分为小的有限元,这些元之间的流由如等式 7 和 8 中分别示出的连续性等式和达西定律(Darcy's Law)建模。连续性等式(等式 8)描述了流中的流体损耗是由于吸收到多孔介质中引起的。组织中的流体速度通过脑组织的多孔性与平均 CSF 速度相关, $\vec{v}_t = \epsilon \vec{v}_c$ 。在汇点项中获得的流体损耗的量是关于在间质流体压力和静脉压力之间的差的函数: $S_B = f(p - p_v)$ 。

$$[0120] \quad \vec{\nabla} \cdot (\rho_c \vec{v}_t) = S_B \quad (7)$$

[0121] 多孔脑组织中的流体动力学体现在达西定律(等式 8)中,达西定律表明流体流的动量是守恒的。达西定律表明脑部中的流体速度的任何变化(等式的左手侧)都是由于压力梯度(由多孔介质中的压力降造成)和介质对于流的阻力造成的。

[0122]

$$\frac{\rho_c}{\varepsilon} \left(\frac{\partial \vec{v}_t}{\partial t} + \varepsilon^{-1} \left(\vec{v}_t \cdot \vec{\nabla} \right) \vec{v}_t \right) = -\vec{\nabla} p - \mathfrak{R}^{-1} \vec{v}_t \quad (8)$$

[0123] 其中多孔脑组织的阻力可被定义为 $\mathfrak{R}^{-1} \vec{v}_t = \frac{\mu_c}{\kappa} \vec{v}_t + \frac{\beta \rho}{2} \vec{v}_t^2 - \mu_c \vec{\nabla}^2 \vec{v}_t$ 。

[0124] 等式 8 中描述的由于流引起的脑组织内的药物分子的运动可用如等式 9 中所示的物质传输等式建模。该等式表明由于扩散和对流引起的分子浓度的变化(等式的左手侧)取决于脑介质的扩散率张量和流体中的分子的浓度梯度的乘积的发散。可通过纳入由于分解和生物消除引起的药物分子的损失来提高模型的准确性。

[0125]

$$\varepsilon \frac{\partial C_t}{\partial t} + \vec{v}_t \cdot \vec{\nabla} C_t = \vec{\nabla} \cdot \left(\mathfrak{D}_e \vec{\nabla} C_t \right) + R \left(C_t, \vec{x} \right) + S \left(C_t, \vec{x} \right) \quad (9)$$

[0126] 扩散模型的完整性在下面列出的边界条件假设中获得。在导管入口,注入流速或压力以及药物的浓度被假设为恒定的。在导管的腔内的内壁处,流被假设为不滑动, $\frac{\partial p}{\partial n} = 0$, 以及药物不渗透到导管壁中(零通量), $\vec{n} \cdot \vec{\nabla} C_f = 0$ 以及 $\vec{v}_f = 0$ 。在导管的外表面,假设与内侧相同的边界条件。在导管尖端,假设流的连续性: $\vec{v}_f|_{\text{lumen}} = \vec{v}_{\text{Cout}} = \vec{v}_t$, 以及 $P_{\text{lumen}} = P_{\text{Cout}}$, 以及 $C_f|_{\text{lumen}} = C_t$ 。在脑室或 SMS 处,流体压力与脑脊髓液(CSF)的压力相同。生物消除“汇点项”被假设为间质压力和静脉压力之间的差的函数: $S_B = f(p-p_v)$ 。

[0127] 九个偏微分等式(等式 1-9)被应用于模型中的离散的体积,以针对整个脑模型产生一组非线性代数等式。这些等式利用迭代 Newton-Krylov 方法用合适的边界条件求解,以及使用商业流体力学软件诸如 Fluent 被模拟。

[0128] 位于 CPD1 中且被移植到病人身体 39 内的微控制器通过 RF 发射器 304 和 RF 接收器 303 与外部分析器单元 300 通信,由此将其收集的数据发送至外部分析器单元 300。该特征使得医生能够收集数据并且决定病人在治疗期间的状态。这些数据被存储在外部分析器单元 300 内,提供与肿瘤位置相关的参数的治疗状态的图表历史(chart history)。CPD1 发射数据以便收集和存储。使用者通过控制 308 中的设置控制外部分析器单元 300,该外部分析器单元 300 还将脊髓泵 100 随时间分配的药剂的量显示在其显示器 309 上。以此方式收集的数据可被用于将特定病人的行为模式与他或她的图表历史关联起来。可写入一个能够由外部分析器单元 300 显示的数据收集和分析程序。一旦从 CPD1 收集到数据,外部分析器单元 300 或主 PC 接下来能够在时标上绘制数据并且进一步分析数据。将输入和输出之间或者在原因和结果之间关联起来显然更好,从而镜像反应出泵 100 的动作及其主肿瘤位置。这种以原因和结果的历史图形式的数据有益于病人 39,并帮助未来的研究。如图 1b 中所示的整个单元由从其功率源 306 获得的功率运行。

[0129] 图 1c 是具有由软脑膜癌症引起的肿瘤的病人 39 装有移植泵 100 的示意图。示出带有其关联的串行端口 307 和相应的接收器天线 301 与发射器天线 302 的外部分析器单元 300 是通过 RF 路径 310 与植入的 CPD1 双向通信的模型。

[0130] 转向图 4a, CPD1 包括一个供给连接器 7,在供给连接器 7 处供给软管 200 与 CPD1 联接。供给连接器 7 包括一个药物出口 4、样本回路 5、以及多个传感器连接 6,用于控制泵

单元 100 以及用于分析从病人的脊髓中获得样本流体。药物出口 4 是将药剂或药剂的混合物通过供给软管 200 从 CPD1 发送出的孔。类似地,样本回路 5 是已被泵 100 收集的脊髓液通过供给软管 200 返回并进入 CPD1 以进行分析的孔。下面进一步详细解释所述外部 CPD1 通过供给软管 200 发送药剂或药剂的混合物并接收来自病人的样本流体的过程。

[0131] 如图 3d 中所示,可在外部 CPD1 的底部 10 上在四个单独的安瓿室 8 中布置多达四个药物安瓿 2 (图 2)。应清楚明了的是,在不偏离本发明的原始主旨和范围的情况下,可存在更少或更多个安瓿室。为了将药剂引入 CPD1,药物安瓿 2 被插入安瓿室 8 中。图 7a 中示出的从 CPD1 的内部延伸出的药物针 18 刺入安瓿 2 中并携带药剂。接下来 CPD1 按照下面描述的一系列步骤吸入药剂。

[0132] 转向图 6,CPD1 的内部由两个组件组成;一个泵电子组件 12 和一个感应充电器组件 11。所述泵电子组件 12 和所述感应充电器组件 11 都被罩在外部 CPD1 内,并且通过电子互连电缆 13 接合,如图 7a 和 7b 最佳示出的。

[0133] 泵电子组件 12 在图 8a 和 8b 中更加详细地示出。如图 8b 中所示,泵电子组件 12 包含药物供给 CPU27,该药物供给 CPU27 将其程序和数据存储在两个闪存 28 中。预存储的信息——诸如查找表等——被存储在闪存 28 上。药物供给 CPU27 运行预安装的智能化学治疗供给软件程序并且控制安瓿泵集成电路 20、回路泵集成电路 19、以及供给阀漂移(drift)集成电路 22,如图 8a 中所示。药物供给 CPU27 还与一个实验室芯片 21 通信,并且通过图 6 中最佳示出的供给连接器 7 中的传感器输入 6 接收重要的治疗数据,诸如样本温度数据。

[0134] 药物供给 CPU27 是预编程的,并且能够通过蓝牙®收发器 29 发射数据。蓝牙收发器 29 连接至一个蓝牙®天线 30。希望从远程位置改变病人的药物疗程的使用者或有资格的医生首先向病人发送数据。发送的信息接着由蓝牙®收发器 29 和天线 30 获得,随后存储在闪存芯片 28 上。当药物供给 CPU27 从闪存芯片 28 取出信息时,其根据使用者的数据指令调节药物疗程(剂量、时间安排等)。

[0135] 外部 CPD1 能够按照下列方式以高准确率同时供给多达四种不同的药:图 8a 的泵电子组件 12 包括由相应的安瓿泵集成电路 20 驱动的多达四个的压电泵 17,相应的安瓿泵集成电路 20 将药剂一同泵送出安瓿 2。压电泵的使用和制造对于本领域技术人员是公知的。在不偏离本发明的原始主旨和范围的情况下,可以使用比图 8a 中所示的更少或更多的压电泵 17。泵针 18 足够长,使得当如图 2 中所示药物安瓿 2 附接至压电泵 17 时,可获得在安瓿底部的药剂。联接至压电泵 17 的泵针 18 刺穿安瓿 2,所述压电泵 17 通过药物歧管 24 将药剂泵送至供给阀 15,并且通过药物供给连接器 7 流出。供给阀 15 由供给阀驱动器集成电路 22 调节,所述供给阀驱动器集成电路 22 被药物供给 CPU 27 控制。所述药剂在被泵送经过供给连接器 7 之后经由图 4b 中描绘的供给连接器 7 上的药物输出 4 进入供给软管连接器 37 (图 5)。药剂随后被泵送经过供给软管 200,并经由密封连接器 102 进入脊髓泵单元 100。在图 5 中,供给软管 200 经由供给软管连接器 37 联接至 CPD1。

[0136] 外部 CPD1 是完全可编程的,并且运行智能软件,以确定需要哪些药物以及需要多少。智能药物供给系统的调节环路使用来自“供给区域”的流体的返回样本确定必要的响应。在图 5 中,从病人获得的返回样本流体流经供给软管 200、经过供给软管连接器 37,然后通过如图 4b 中所示的样本回路 5 进入供给连接器 7。转向图 8a,在样本流体从供给连接器 7 中出来之后,样本流体进入供给阀 15。泵送所述样本所需要的负压由回路压电泵 16 产

生,所述回路压电泵由一个回路泵驱动器集成电路 19 供电。流体样本随后从供给阀 15 行进到回路泵输入管 25,并进入一个实验室芯片 21,该实验室芯片感测样本的化学组成。回路压电泵 16 继续将样本流体泵送经过其本身,并且收回到回路输出泵管 23。样本流体接下来与供给阀 15 中的供给药物混合在一起,以继续待要被返回到收集位置的闭合环路循环。

[0137] 图 9a 和 9b 中更加详细描述第二主组件,即感应充电器组件 11。感应充电器组件 11 提供有一种用于为锂离子电池 14 充电的装置(在图 5 中示出)。一个联接至感应充电器电子组件 11 的感应线圈 38 从外部电池充电器装置(未示出)中的一个类似的充电线圈接收高频(50Khz)感应磁场。感应线圈 38 联接至图 9b 中示出的整流器 35。整流器 35 将高频电压转化为一个被电感器 34 和电容器 33 滤波的直流电压。电池充电器控制器 32 调节所述电池 14 的充电。充电器连接器 36 既用于为电子器件充电,也用于为锂离子电池 14 充电。电池 14 被适当地设置尺寸,以在不需要充电的情况下为数天服务提供足够功率。

[0138] 锂离子电池 14 优选具有如图 6 中所示的“L”形状,从而为 CPD1 的外壳内的泵针 18 和药物安瓿 2 提供足够的可用空间,并且被确定尺寸以提供用于数天服务的足够功率,而不需要重新充电。然而,应清楚理解的是,在不偏离本发明的原始主旨和范围的情况下,也可使用具有各种寿命周期和形状的其他种类的电池。锂离子电池 14 直接联接至 CPD1 的外壳并且是可去除的,以使得当存储的能量已经从电池 14 中消耗掉时,其可被容易地更换。

[0139] 将安瓿 2 填充以药剂,然后通过泵 100 以及其注射器刺 108 将药剂供给到肿瘤内部,消除了血液屏障的潜在障碍。如上所述,在泵 100 没有刺穿血液屏障的情况下,大部分药剂通常会具有一个直接接近癌细胞的困难时间。将药剂直接供给至肿瘤中还允许更集中的剂量,这消除了与上文所列的系统化静脉供给药剂相关的副作用,包括可能会对于病人是灾难的脑积水。最后,泵 100 消除了对重复刺破 Ommaya 贮存器或重复的腰椎穿刺的需要,从而提高了病人的安全性,使其免受感染的风险或避免由于重复腰椎穿刺引起的不舒适。

[0140] 对于不能执行切除术的病人,本发明的一个替代实施方案包括使用一个多供给导管 200。用于向病人的脑脊髓液(CSF)中供给药剂的方法包括通过外科手术在病人的皮肤下将一个多供给导管 200 移植到治疗位置。多供给导管 200 接下来联接至一个外部分析器单元 300。外部分析器单元 300 是与上文关于前一个实施方案描述的相同的外部分析器单元 300。多供给导管 200 接下来在病人的 CSF 中运行,以将药剂注入到治疗位置。多供给导管 200 被用于从治疗位置吸入 CSF 的样本,并将其传递至外部分析器单元 300。以与上文关于前一个实施方案描述的相同方式,外部分析器单元 300 随后被用来通过外部分析器单元 300 跟踪并监控病人的治疗进程。此外,以与上文关于前一个实施方案描述的相同方式,外部分析器单元 300 包括用于变更和改变病人治疗的装置。最后,根据需要,布置在外部分析器单元 300 内的药剂的贮存器可被重新填充和重新装满。

[0141] 此外,与上述类似,外部分析器单元 300 包括用于显示随着时间过去多供给导管 200 在治疗位置内分配的药剂的量的装置。

[0142] 在一个具体实施方案中,从治疗位置吸入 CSF 样本包括在多供给导管 200 的近端中限定的至少两个近端口(未示出)中吸入 CSF 样本。通过外部分析器单元 300 跟踪和监控病人治疗的进程的方式进一步包括使 CSF 样本通过外部分析器单元 300 中的一个用于脊髓液分析的装置。CSF 的样本通过外部分析器单元 300 上的一个分析装置,该分析装置包括用于测量药剂给药的有效性的装置。

[0143] 在另一个实施方案中,测量药剂给药的有效性的方法步骤进一步包括将从分析器单元的装置中获得的结果显示在一个显示器上。

[0144] 在一个替代实施方案中,外部分析器单元 300 进一步包括用于提供药剂注入的手术前模拟的装置,以借助一个扩散模型来使效率最大化并且使毒性最小化。

[0145] 外部分析器单元 300 进一步包括从一个远程键盘(未示出)将指令功能和数据输入到外部分析器单元 300 中,并且将所述指令显示在显示器 309 上。指令功能的输入可包括借助蓝牙®收发器和天线向外部分析器单元 300 发送指令功能和数据。

[0146] 重新填充和更换位于分析器单元中的药剂的贮存器还可包括重新填充和更换联接至所述分析器单元的至少四个药物安瓿。

[0147] 图 17 是进一步示出上述 CPD1 中各元件之间的关系的功能电路图。

[0148] 应清楚理解的是,所公开的装置还可用于治疗与仅次于根植于颅神经的癌症的软脑膜癌症相关的头颅神经病(cranial neuropathies)。这样的神经病包括但不限于面部瘫痪、复视、以及吞咽困难。由于本装置能够一次供给不止一种药剂的能力,这些头颅神经病的治疗可与对如上所述的包含在病人的脊髓液内的癌症细胞的治疗分别或同时进行。

[0149] 在不偏离本发明的主旨和范围的情况下,本领域普通技术人员可作出许多变化和修改。因此,应理解,所示出的实施方案仅出于示例目的被列出,不应被理解为限制了如下发明及其各种不同实施方案所限定的本发明。

[0150] 例如,在不偏离本发明的原始范围和主旨的情况下,本领域技术人员可制造具有更少或额外的药物安瓿室或压电泵的装置。

[0151] 因此,应理解,所示出的实施方案仅出于示例目的被列出,不应理解为限制了如下权利要求所限定的本发明。例如,尽管权利要求的要素以一定组合被列出在下文,但必须清楚理解,本发明包括更少、更多或不同要素的其他组合,即使没有原始要求这样的组合,它们也在上文公开。两个要素被组合在一个要求的组合中的教导被进一步理解为还允许其中两个要素没有相互组合的一个要求的组合,但是这两个要素可单独使用或者在其他组合中组合。本发明的任何公开要素的删除被清楚理解为在本发明的范围内。

[0152] 本说明书中用于描述本发明及其各个实施方案的词语不仅在其通常限定的含义的意义上被理解,而且包括超出通常限定的含义以外的在本说明书结构、材料或动作中的特殊定义。因此,如果一个要素可在本说明书的上下文中被理解为包括不止一种含义,则其在一个权利要求中的使用必须被理解为与本说明书和该词语本身支持的所有可能含义通用。

[0153] 因此,下列权利要求的词语或要素的定义在本说明书中被定义为不仅包括字面列出的要素的组合,而且包括用于以基本相同方式基本执行相同功能以基本获得相同结构的所有相同结构、材料或动作。在该意义上,因此设想对于下面权利要求中的要素的任一个可以做出两个或更多个要素的相等替代,或者权利要求中的两个或更多个要素可以被替代为单个要素。尽管元素可能在上文被描述为以某些组合起作用,甚至被最初这样要求,但是应清楚理解,在一些情况下来自一个所要求的组合中的一个或多个要素可以从组合中去除,且所要求的组合可针对子组合或子组合的变体。

[0154] 如本领域普通技术人员所观察的来自所要求的主题的非实质变化,现在已知的或稍后想出的,都被明确理解为等同位于权利要求的范围内。因此,本领域普通技术人员现在

或稍后已知的显而易见替换应被限定为在所限定的要素的范围内。

[0155] 因此, 权利要求被理解为包括具体示出和上文描述的内容、构思上等同的内容、能够被显而易见替代的内容、以及本质上包括本发明本质思想的内容。

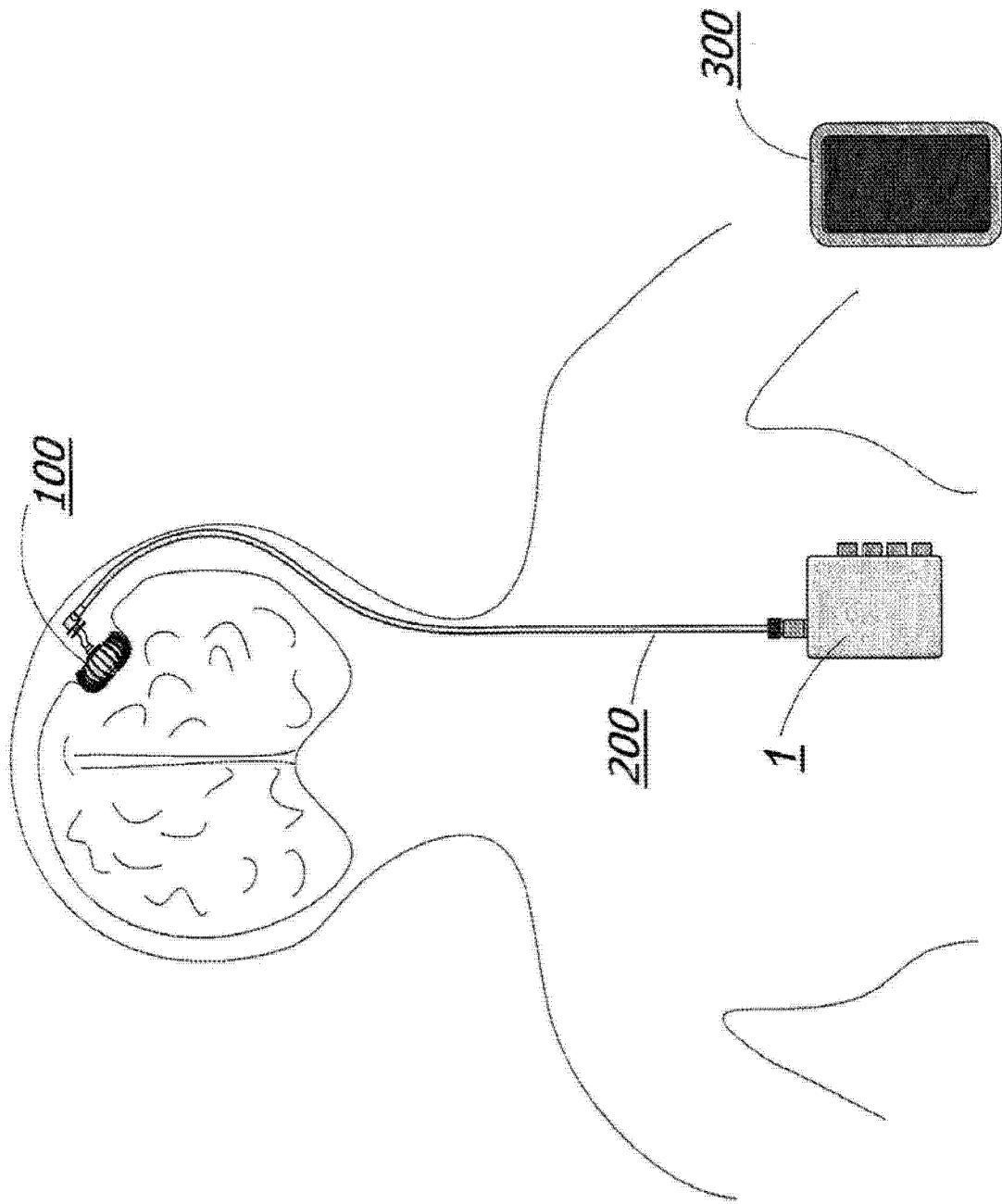


FIG. 1a

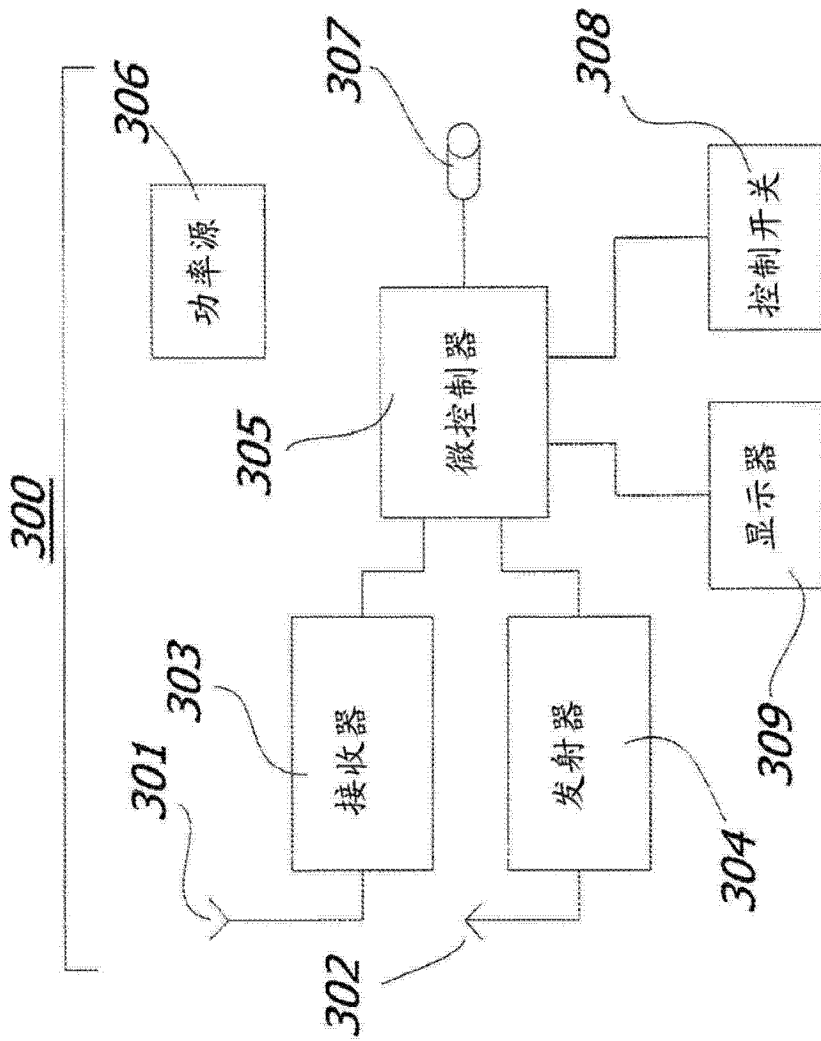


FIG. 1b

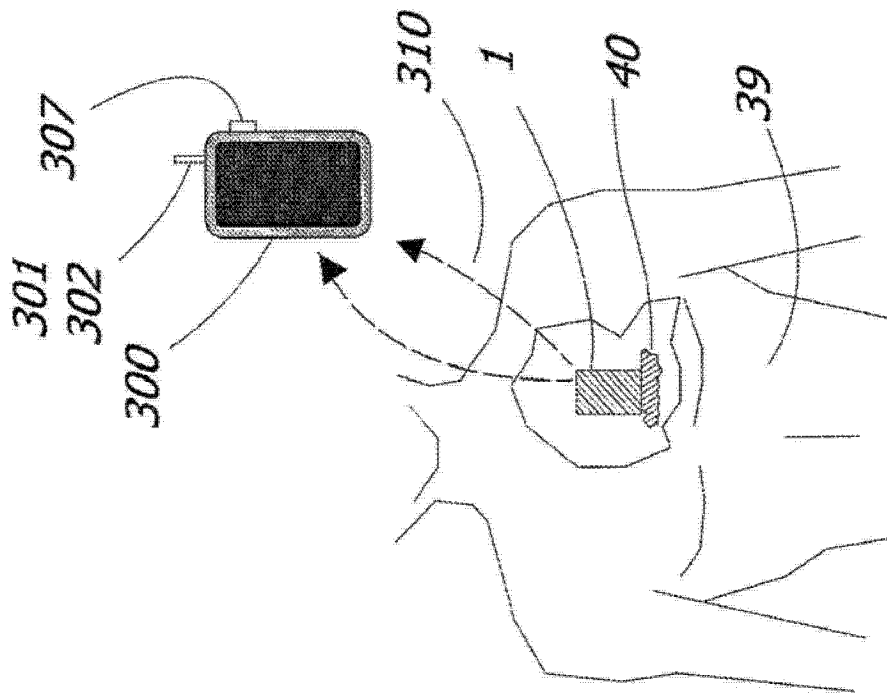


FIG. 1c

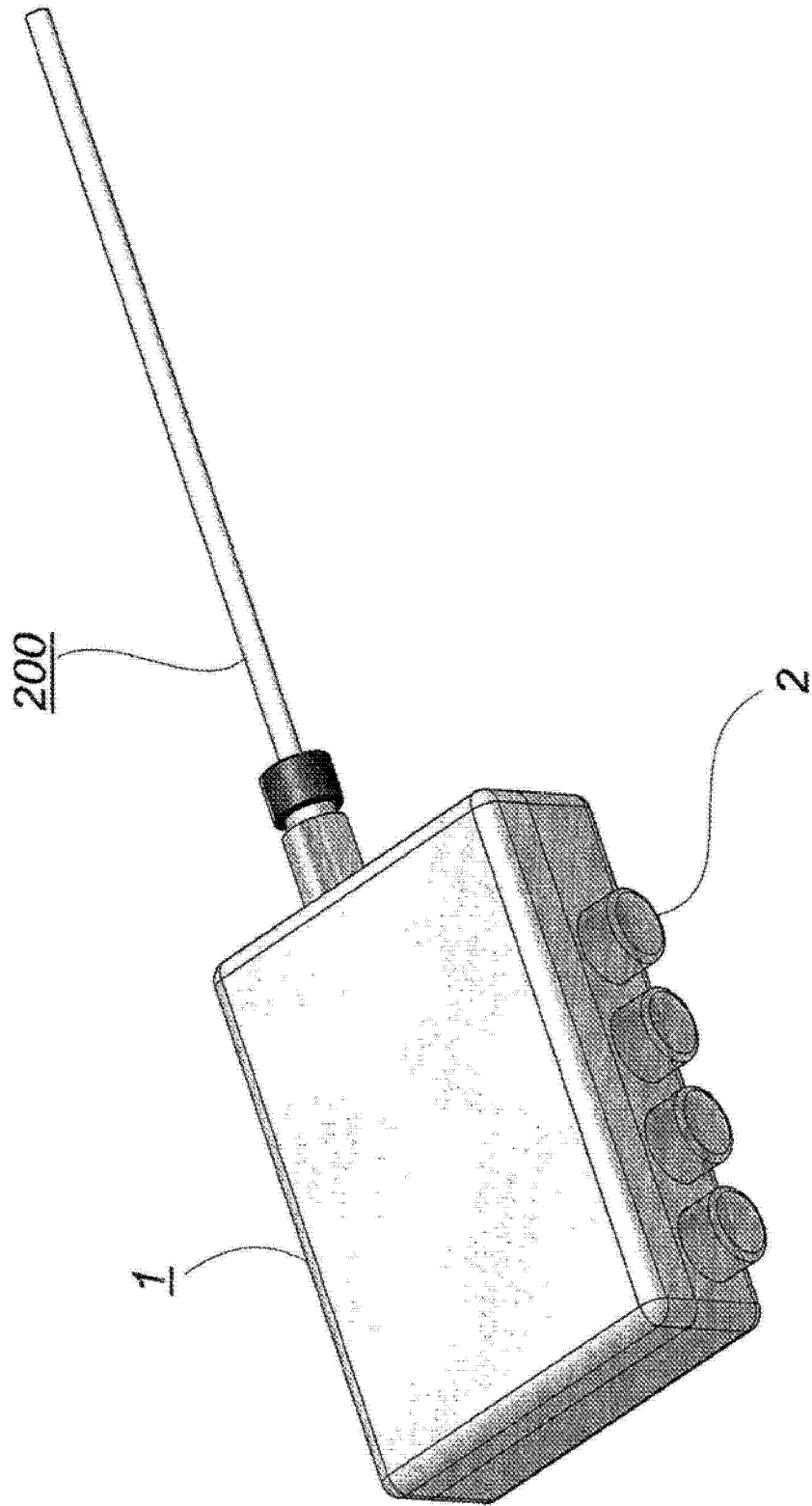


FIG. 2

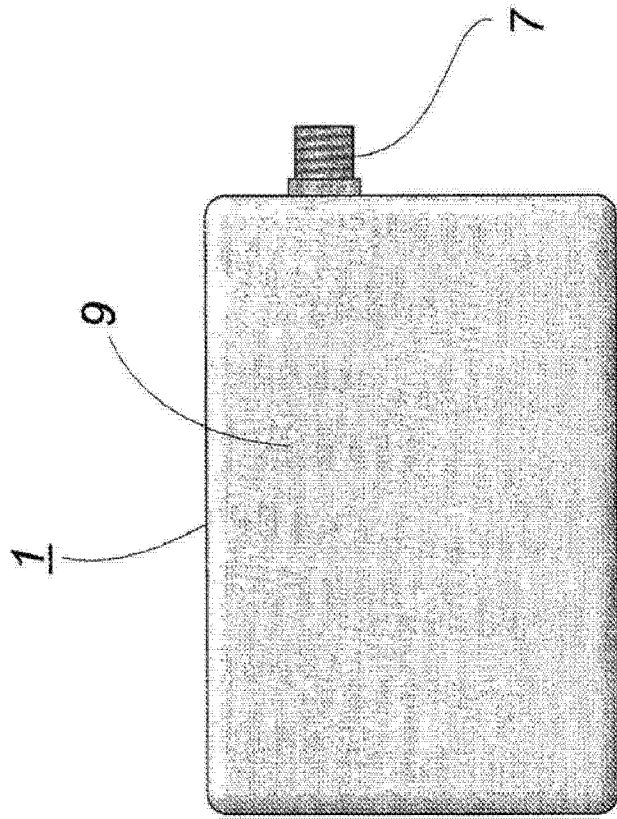


FIG. 3a

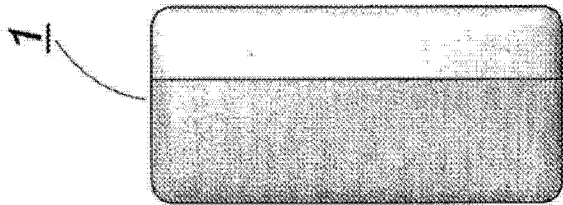


FIG. 3b

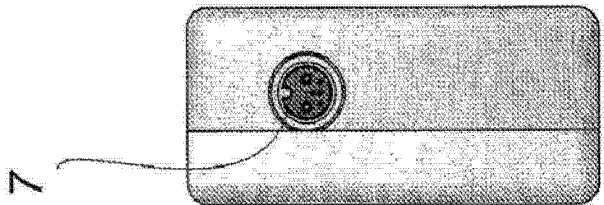


FIG. 3c

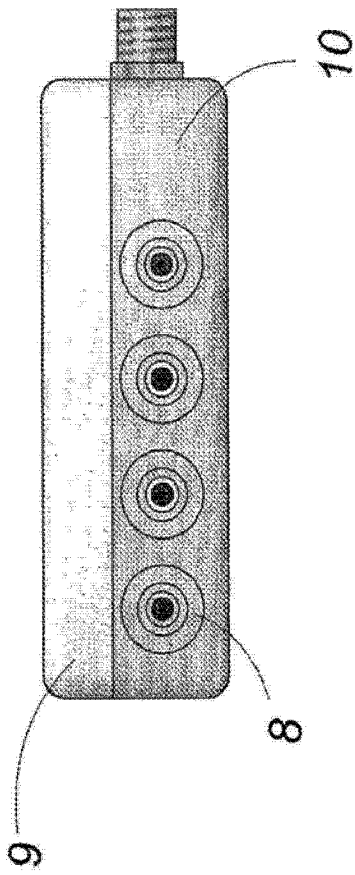


FIG. 3d

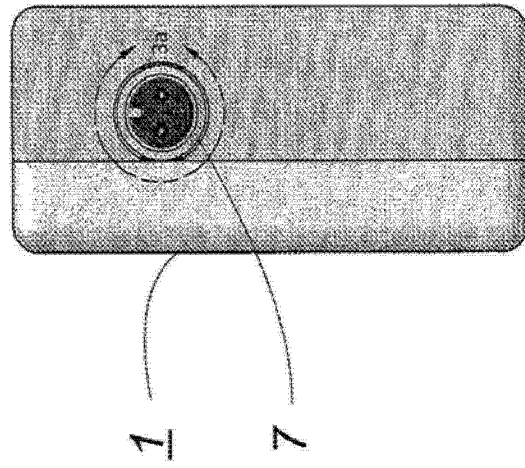


FIG. 4a

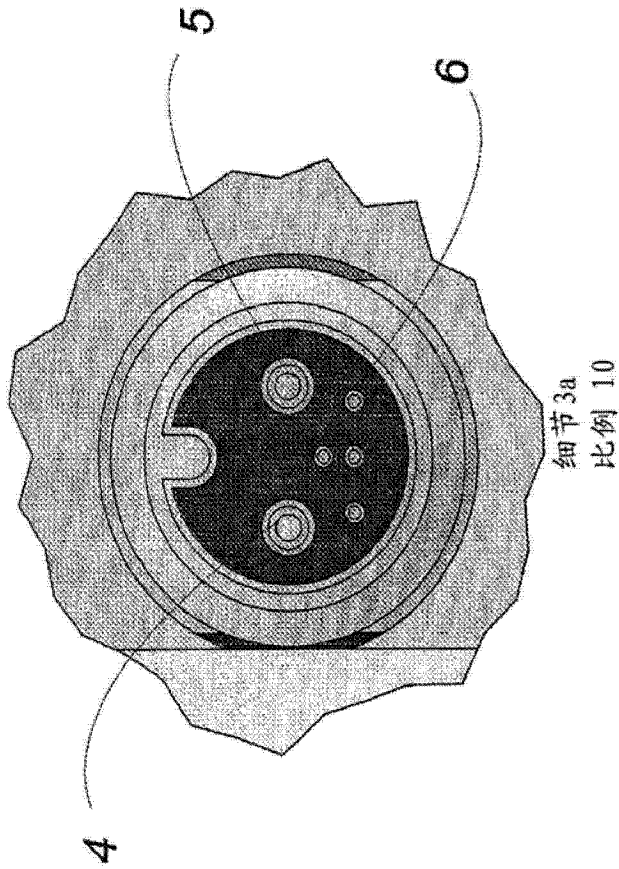


FIG. 4b

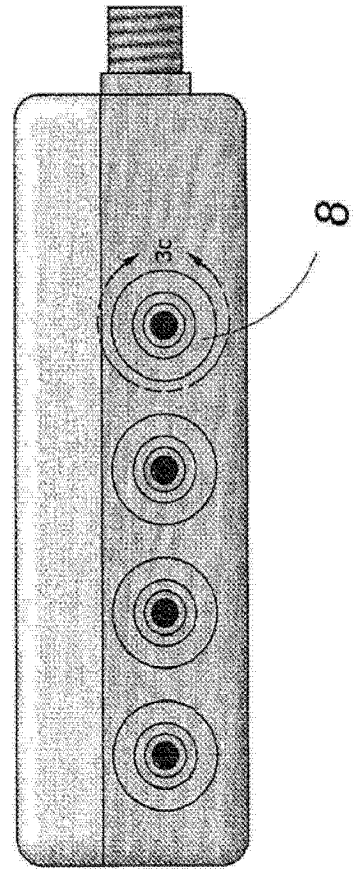


FIG. 4c

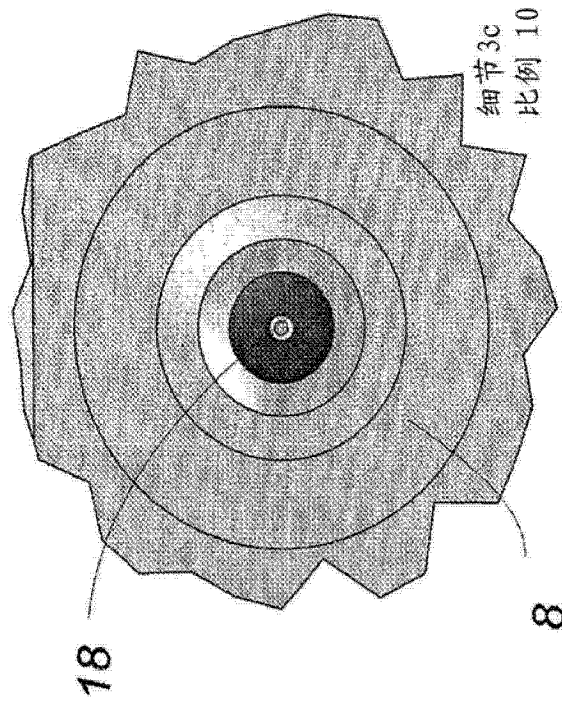


FIG. 4d

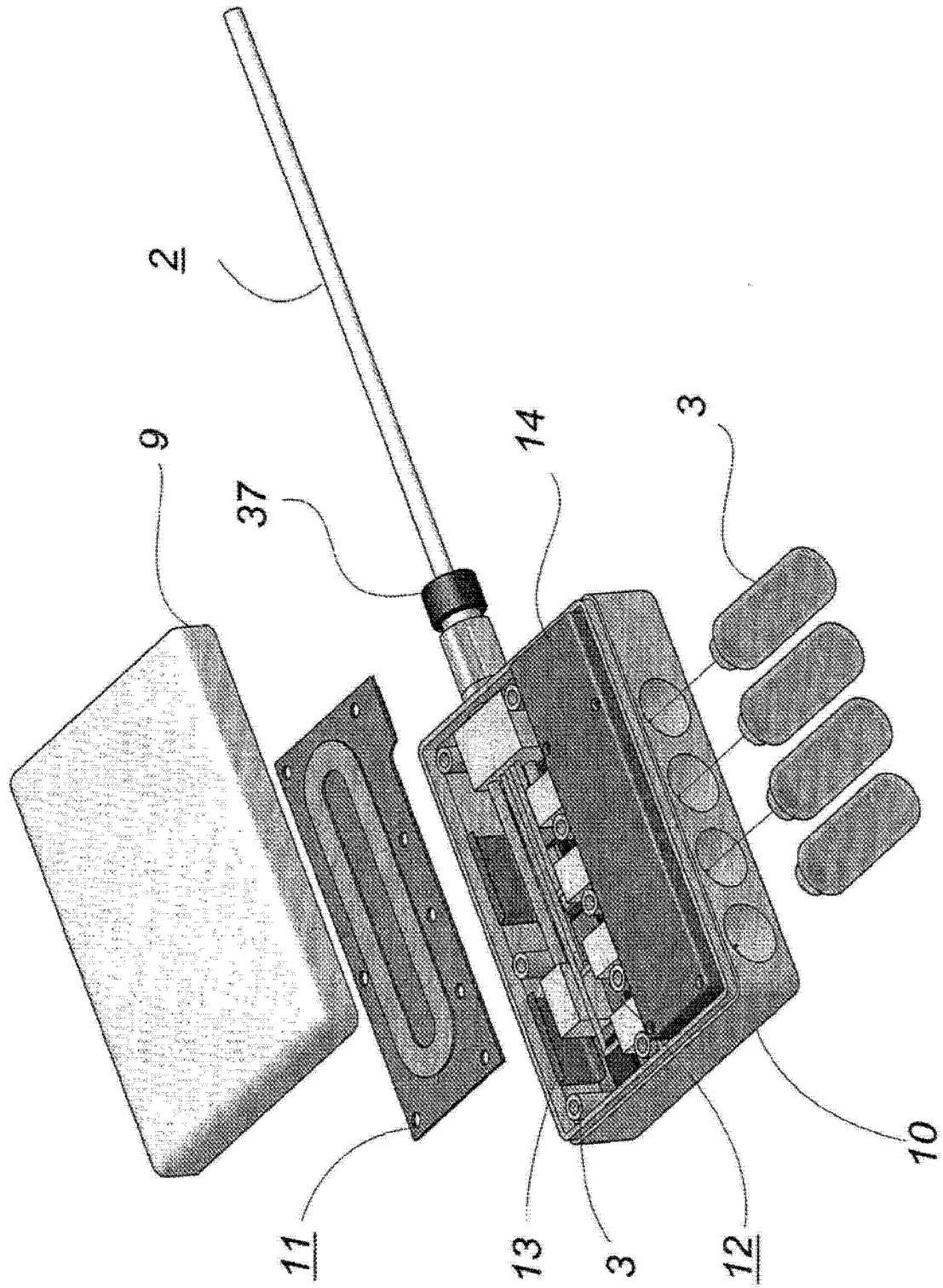


FIG. 5

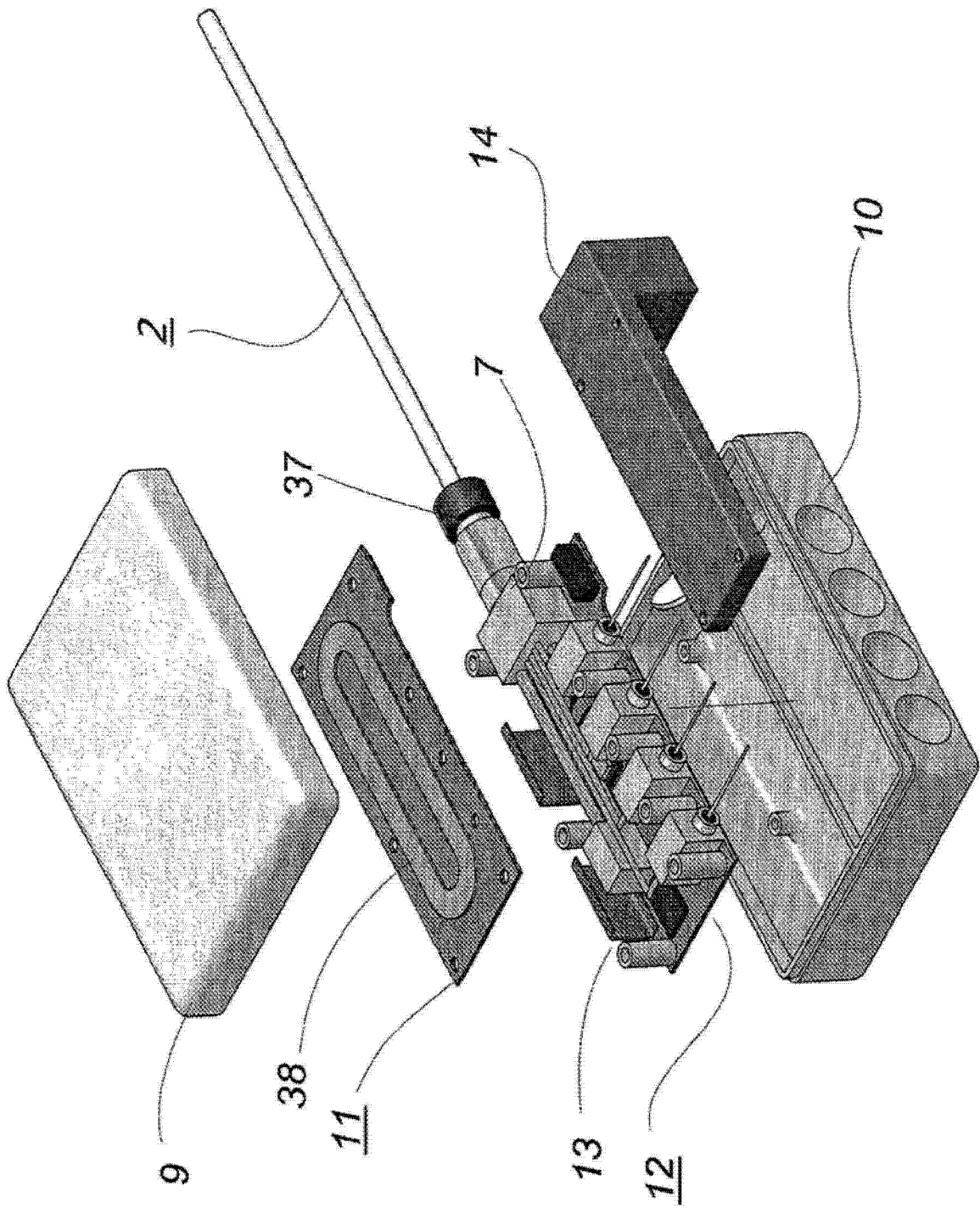


FIG. 6

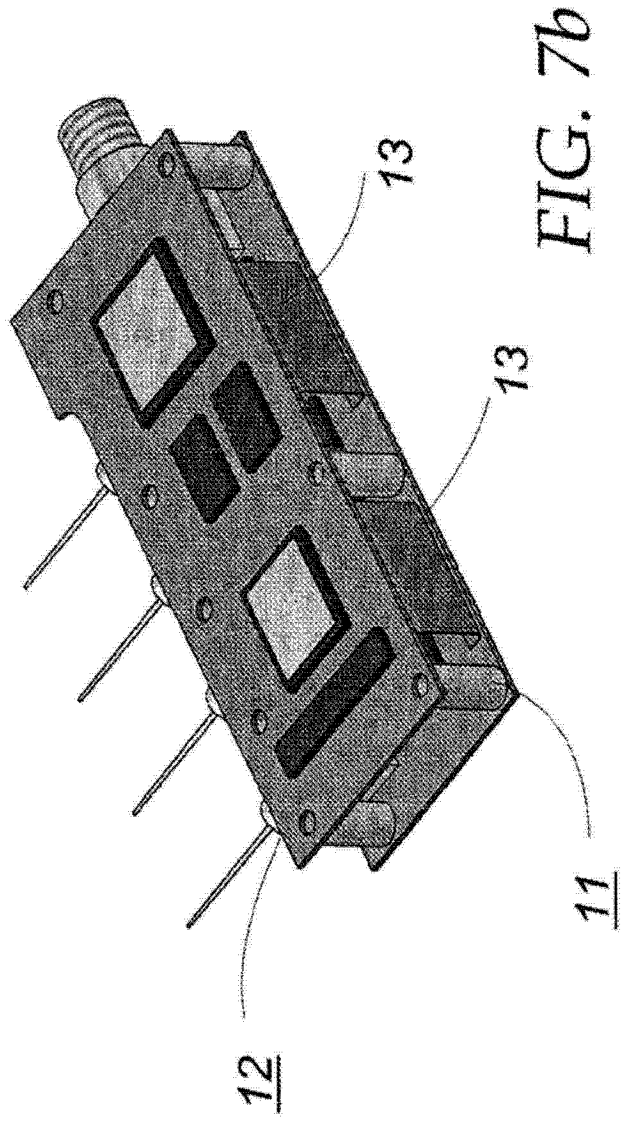
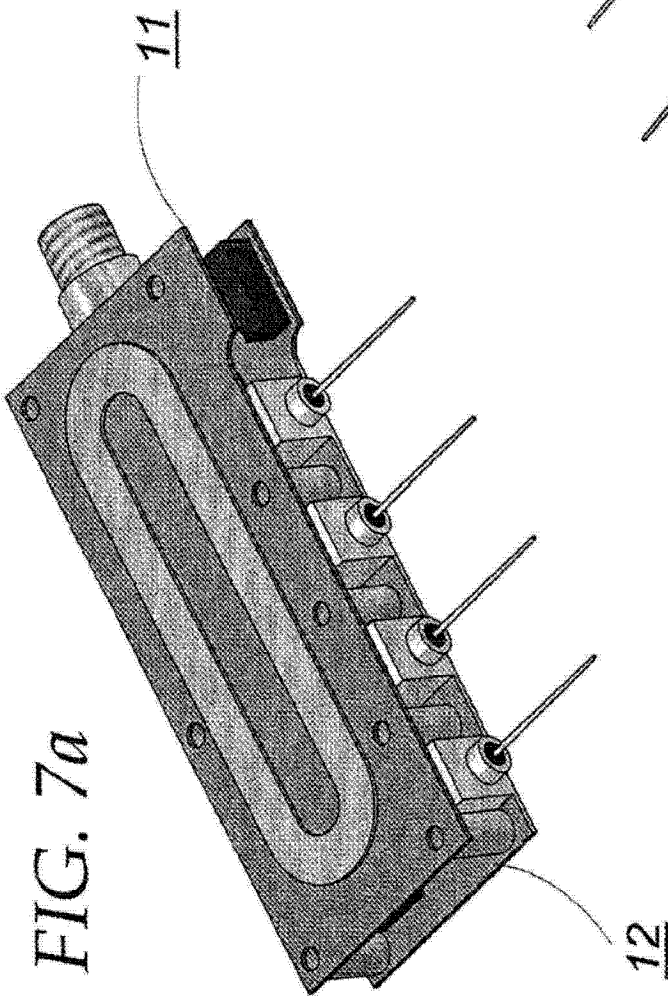


FIG. 7a

FIG. 7b

FIG. 8a

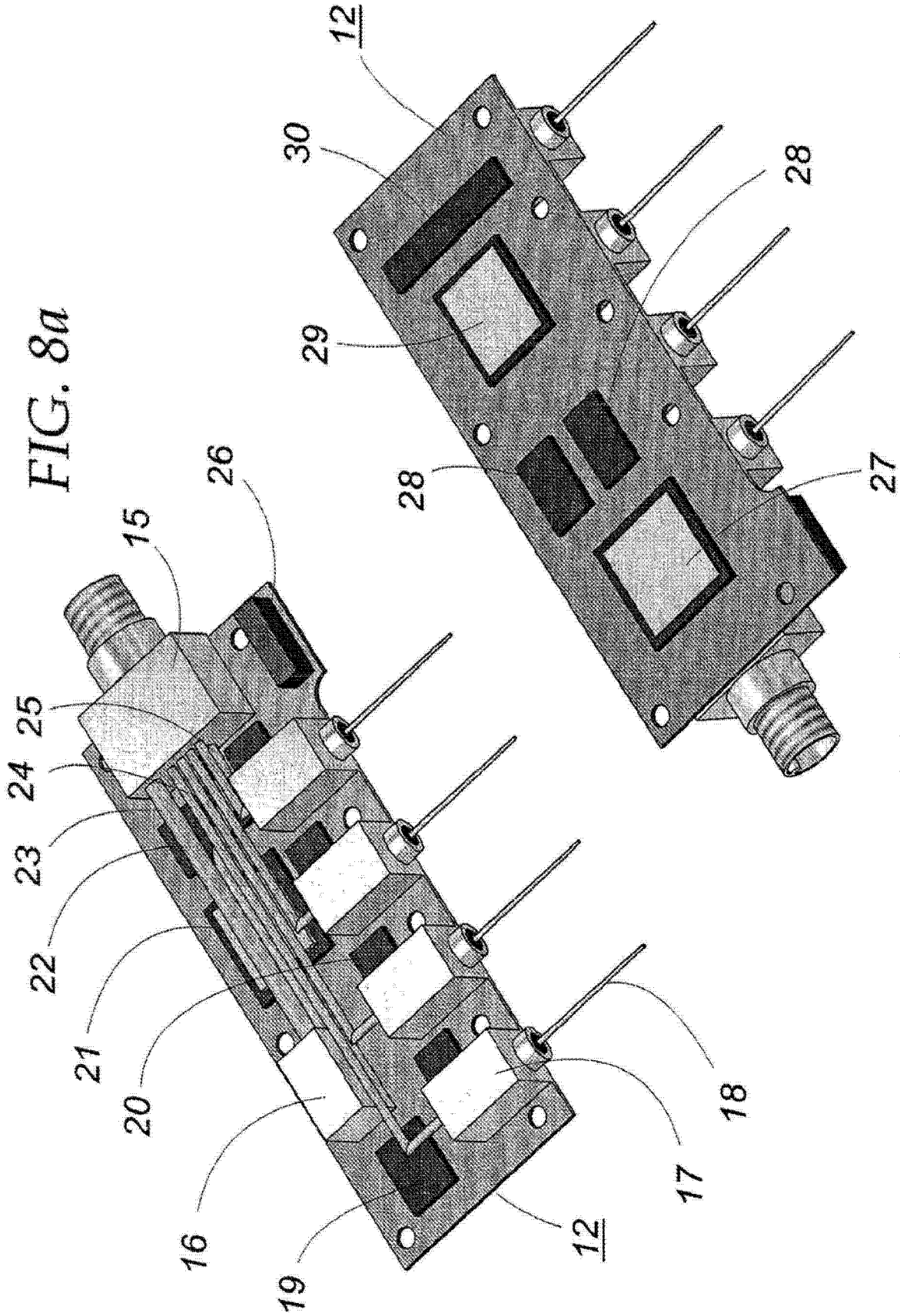
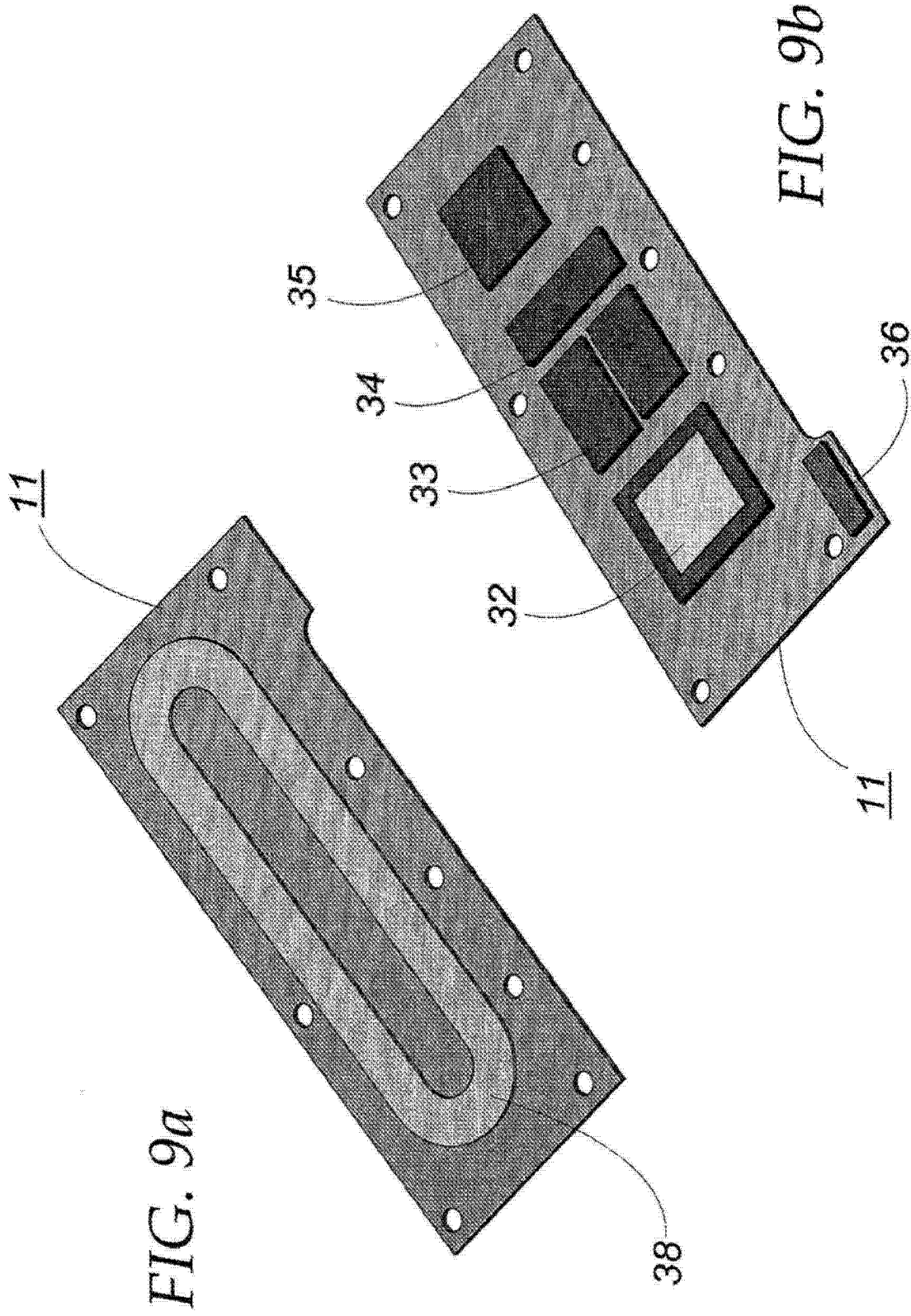


FIG. 8b



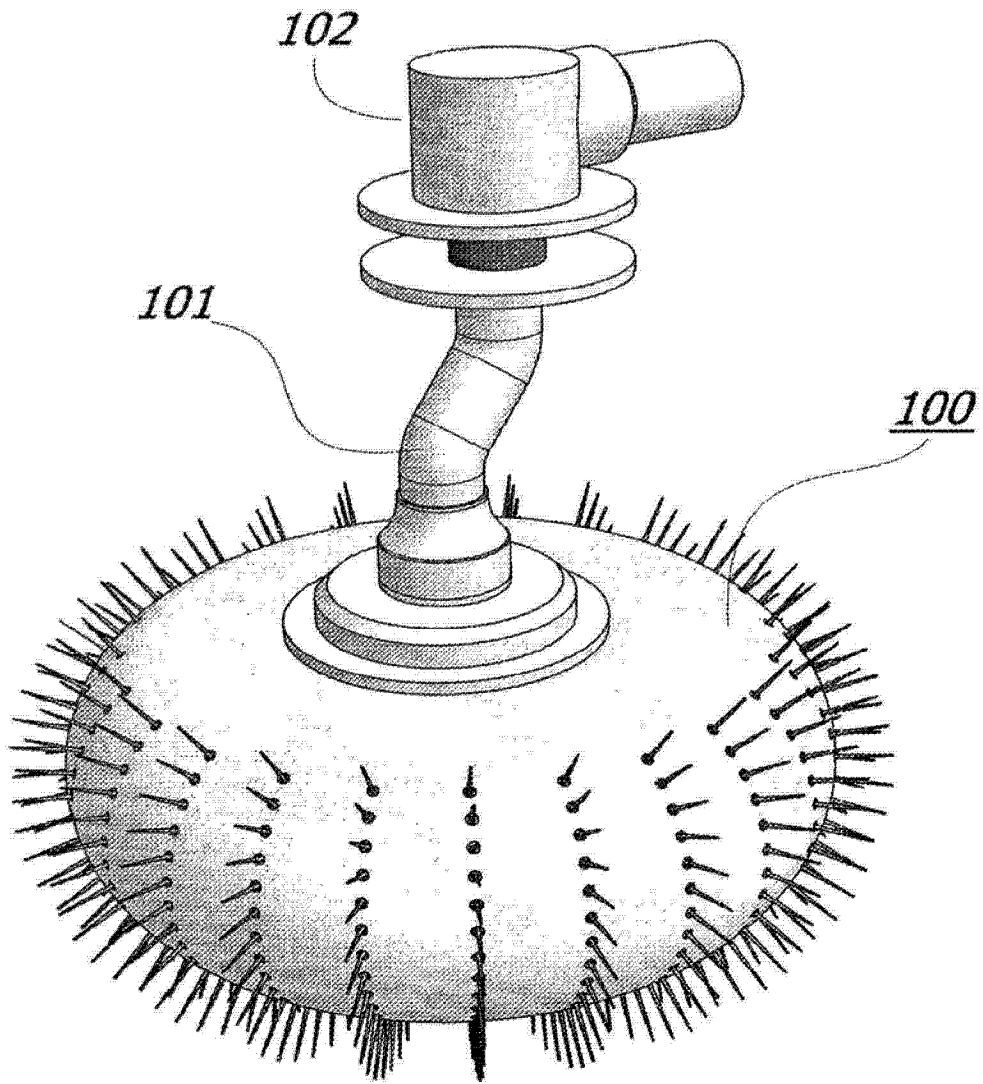


FIG. 10a

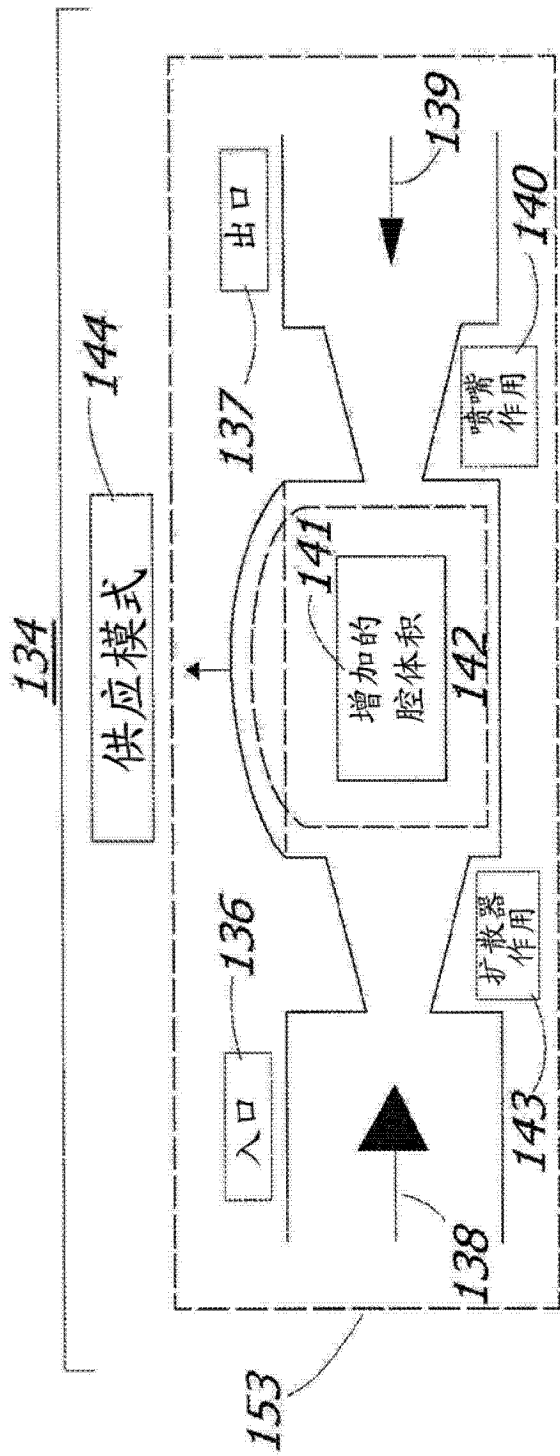


FIG. 10b

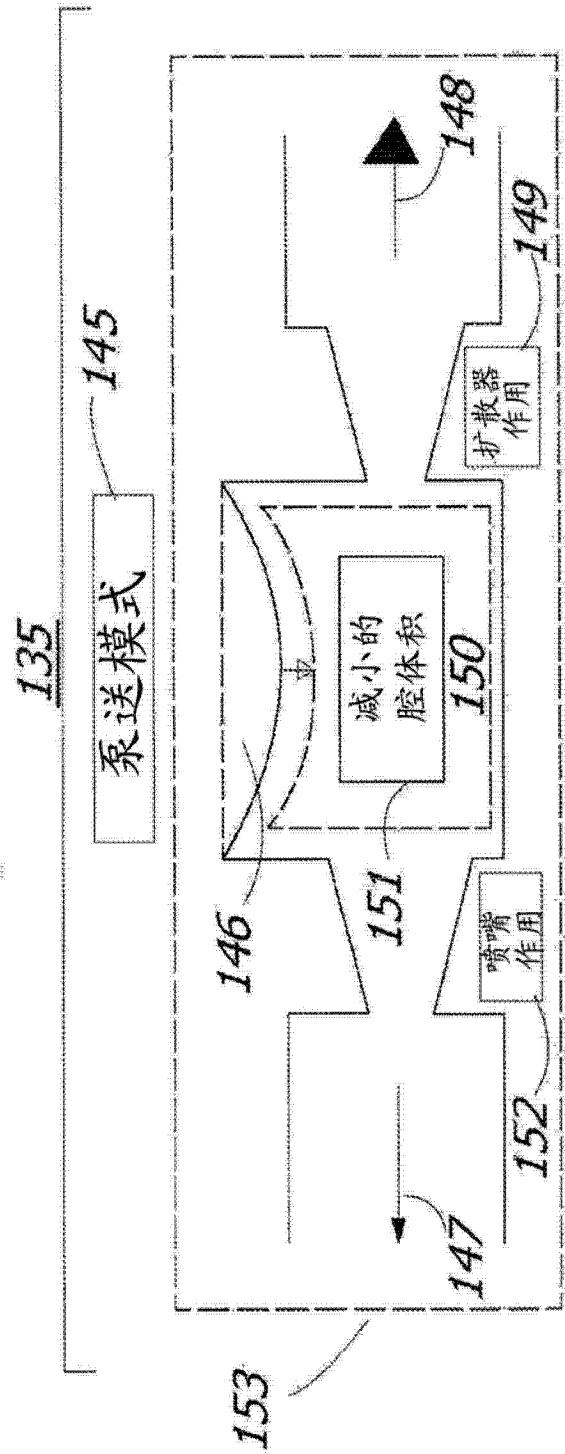
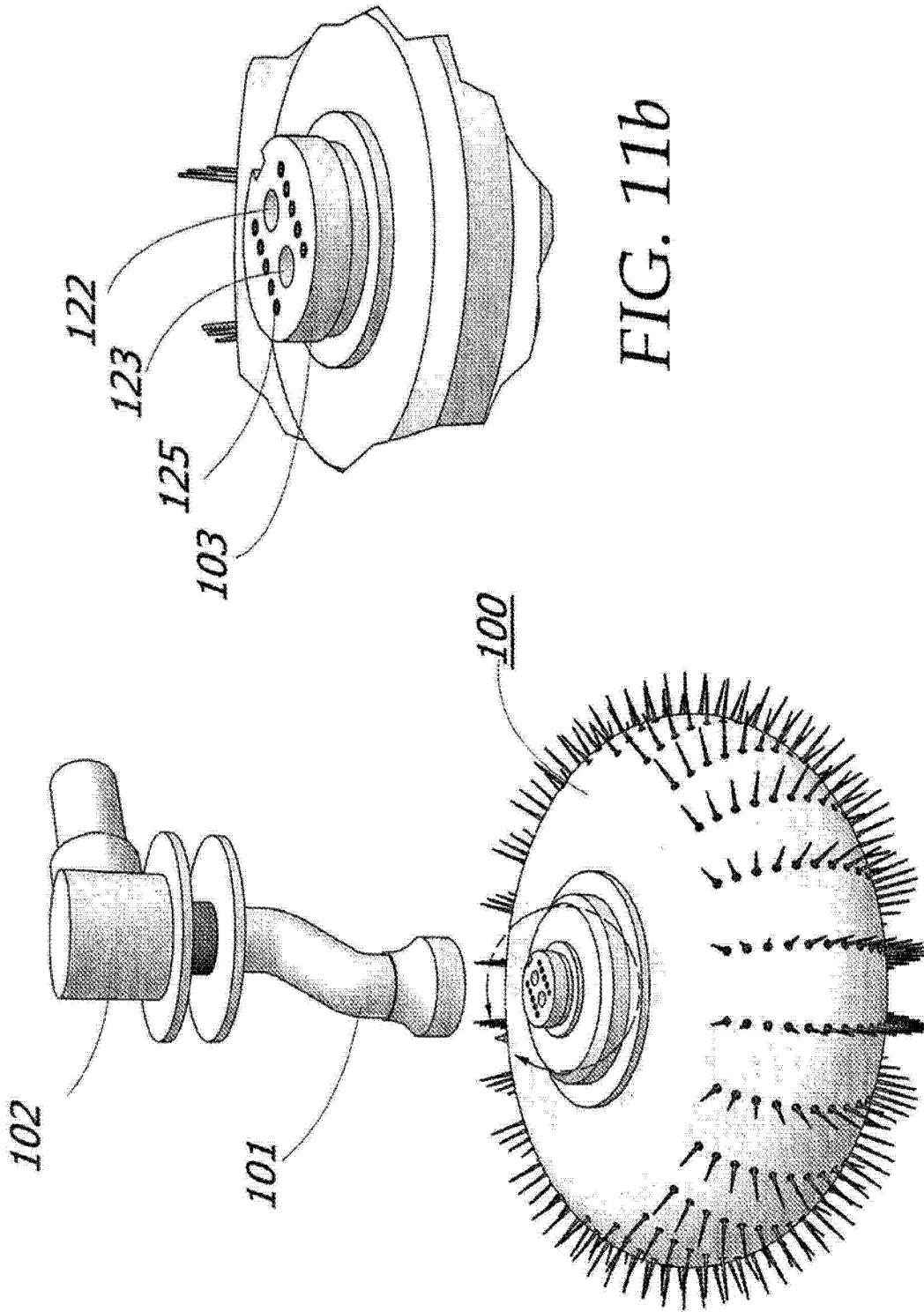


FIG. 10c



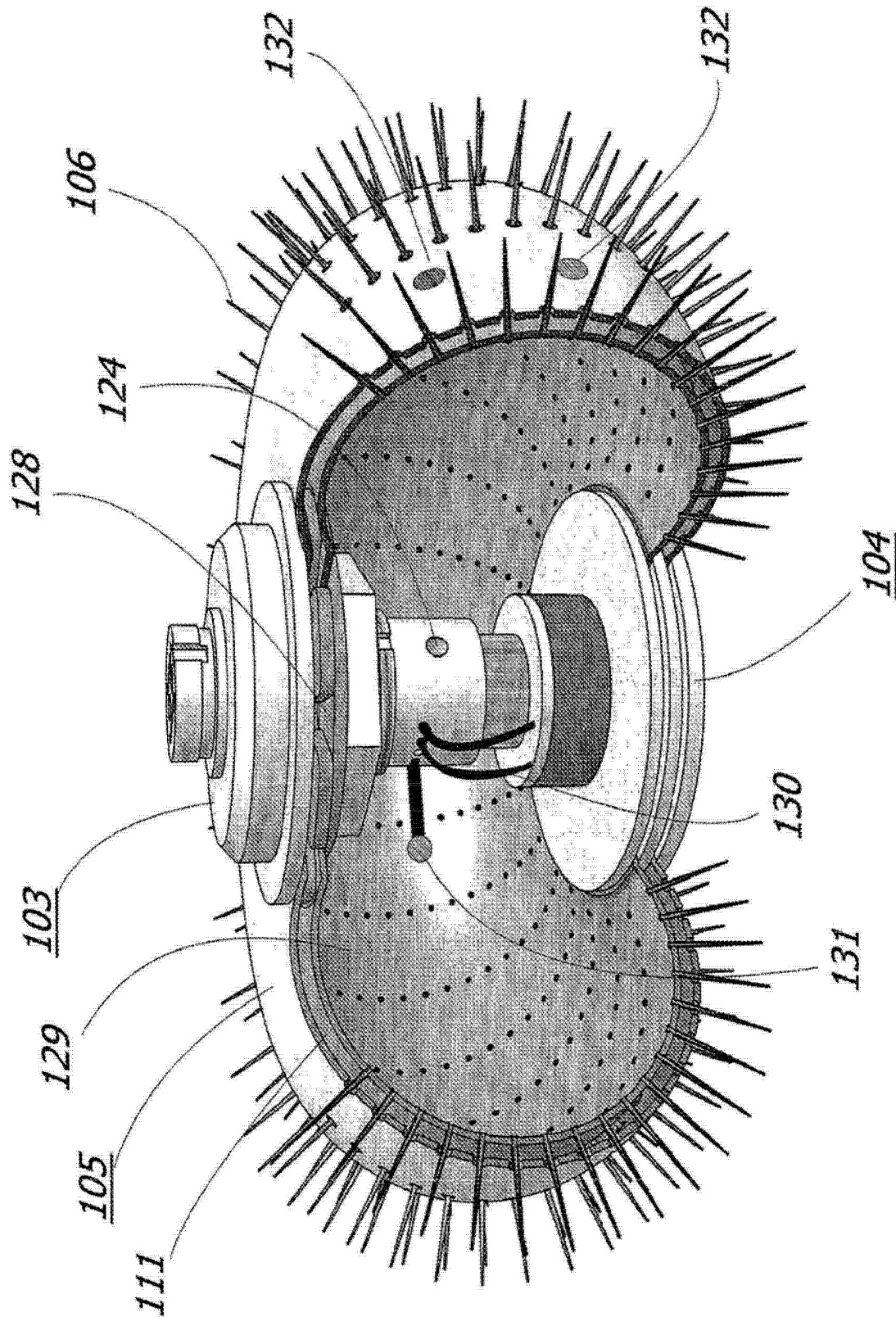


FIG. 12

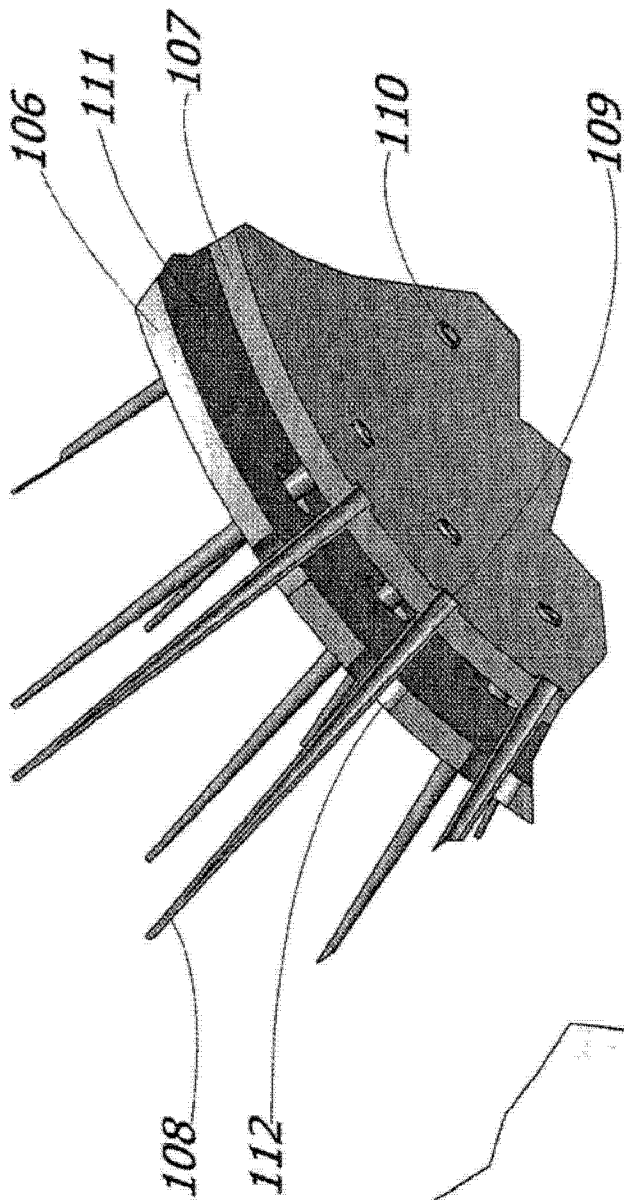


FIG. 13c

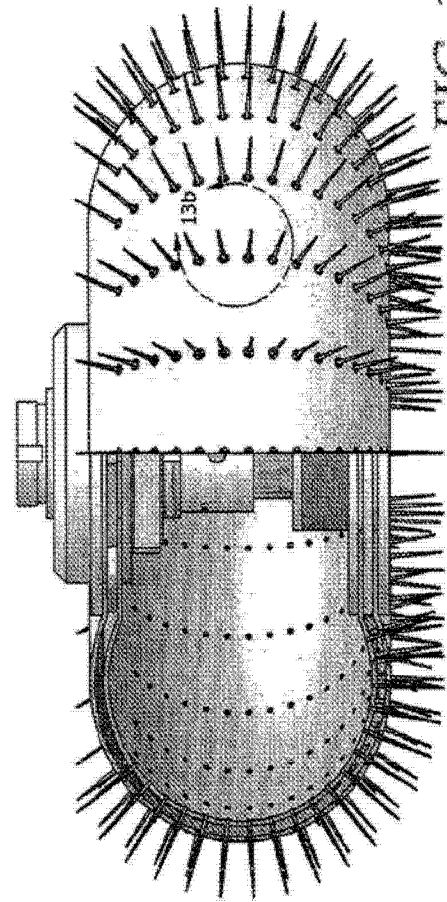


FIG. 13a

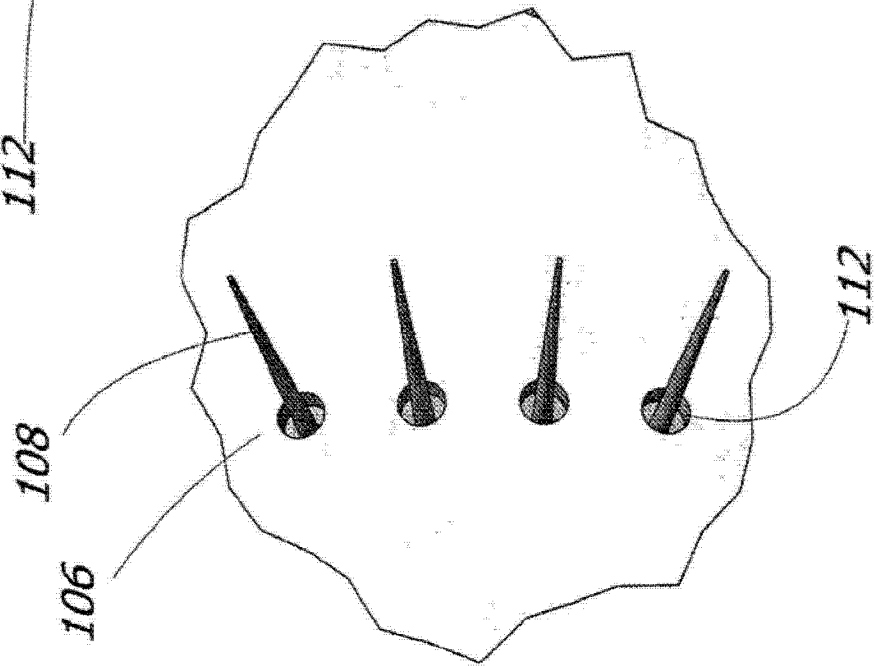


FIG. 13b

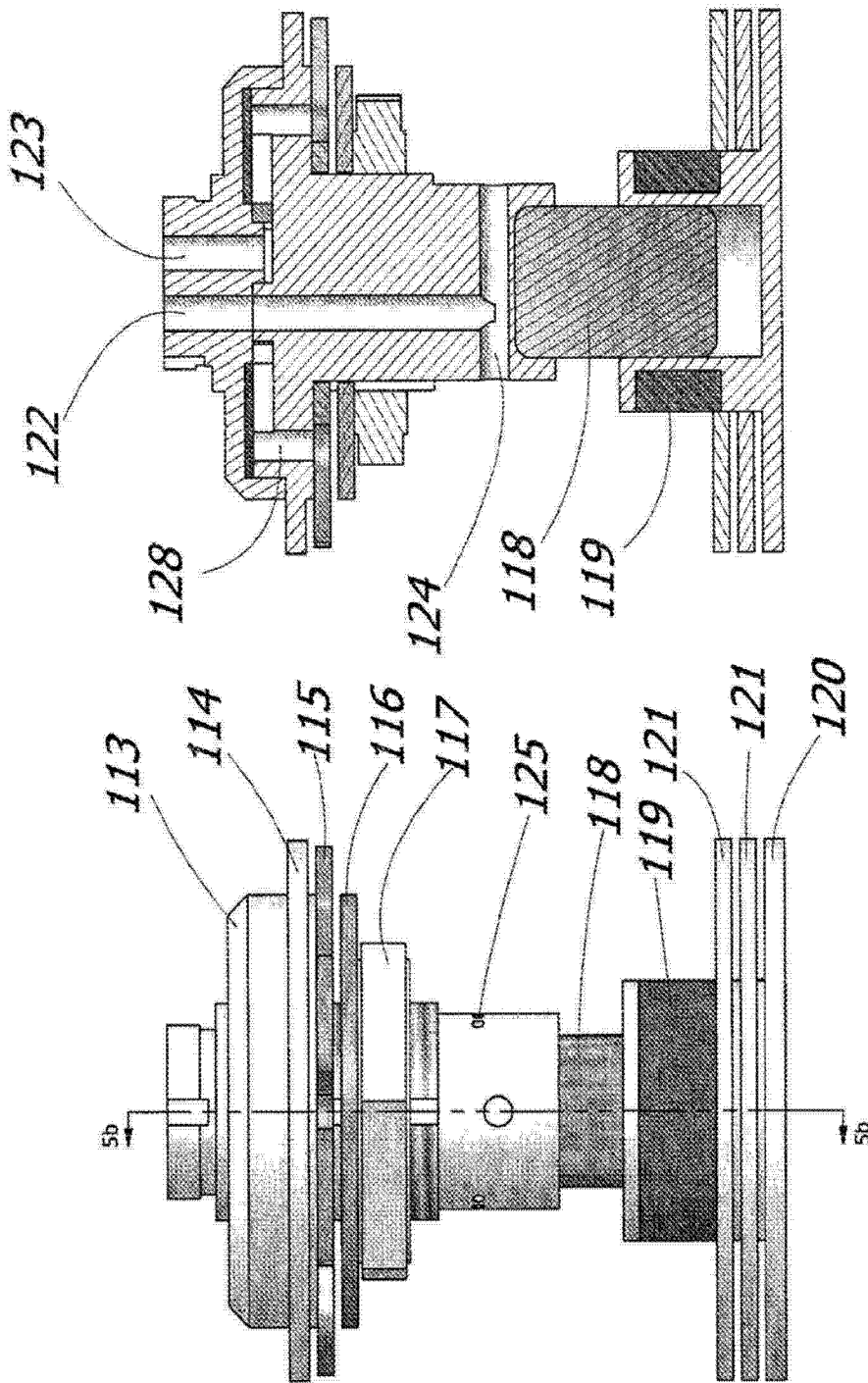


FIG. 15b

FIG. 15a

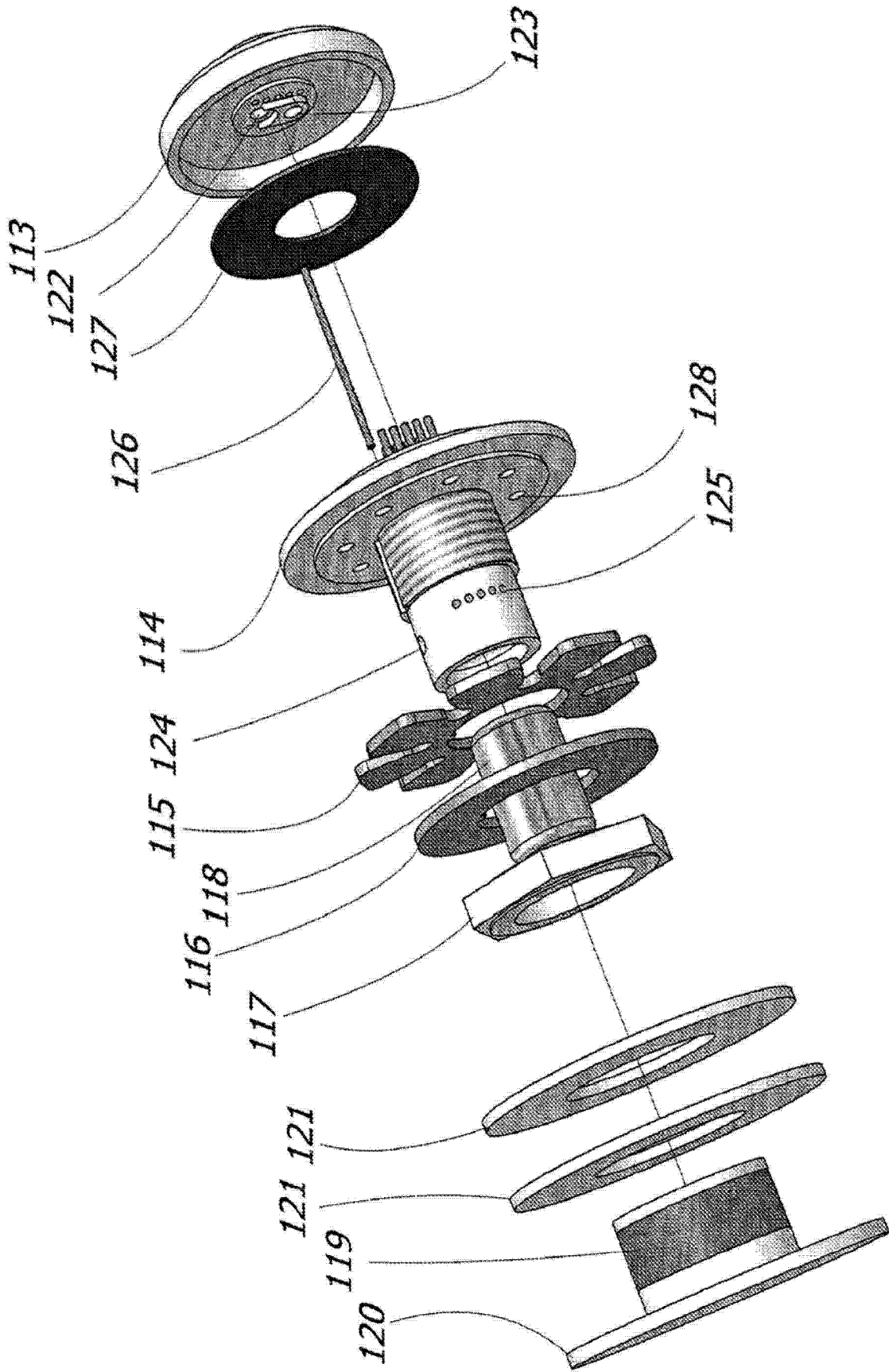


FIG. 16a

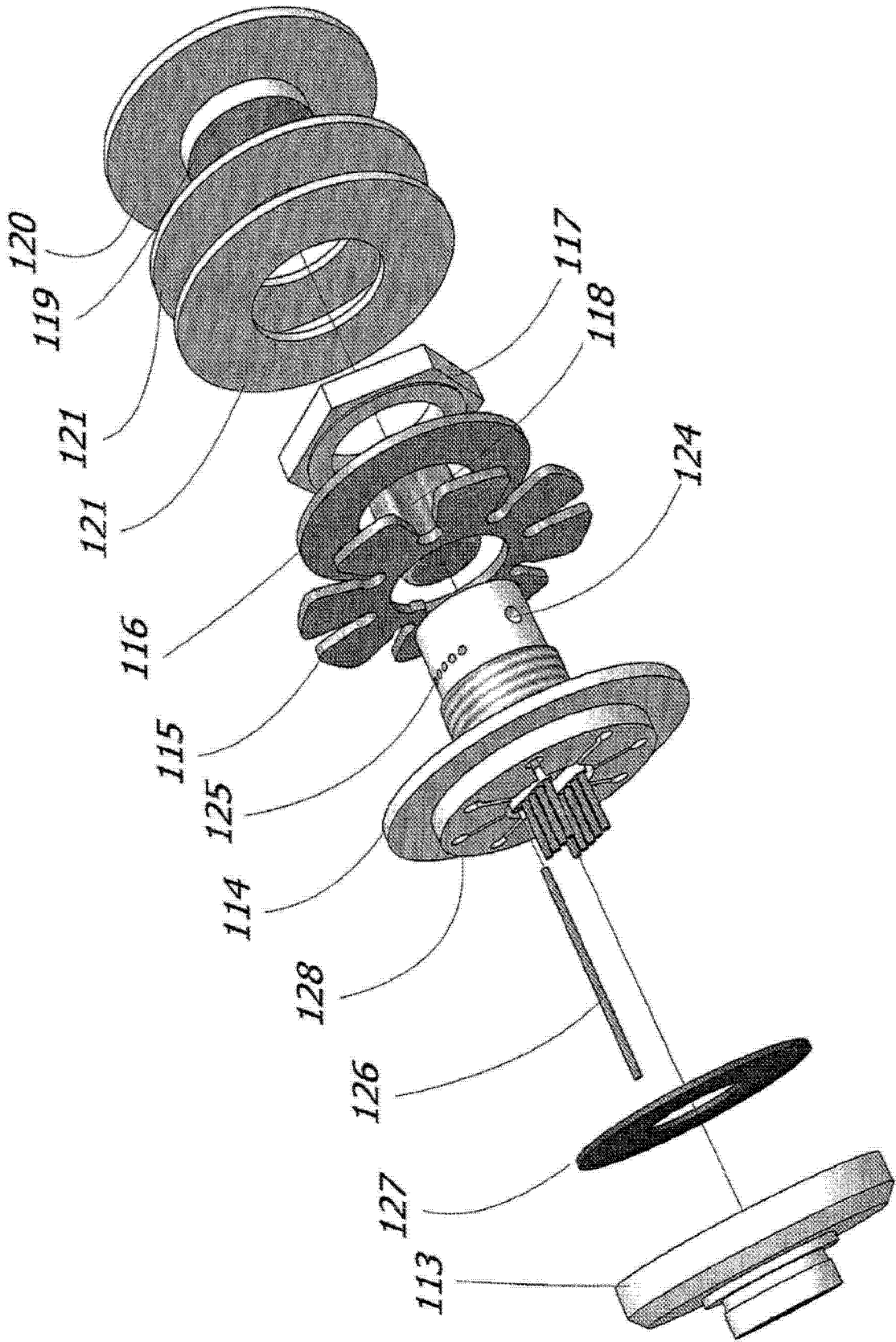


FIG. 16b

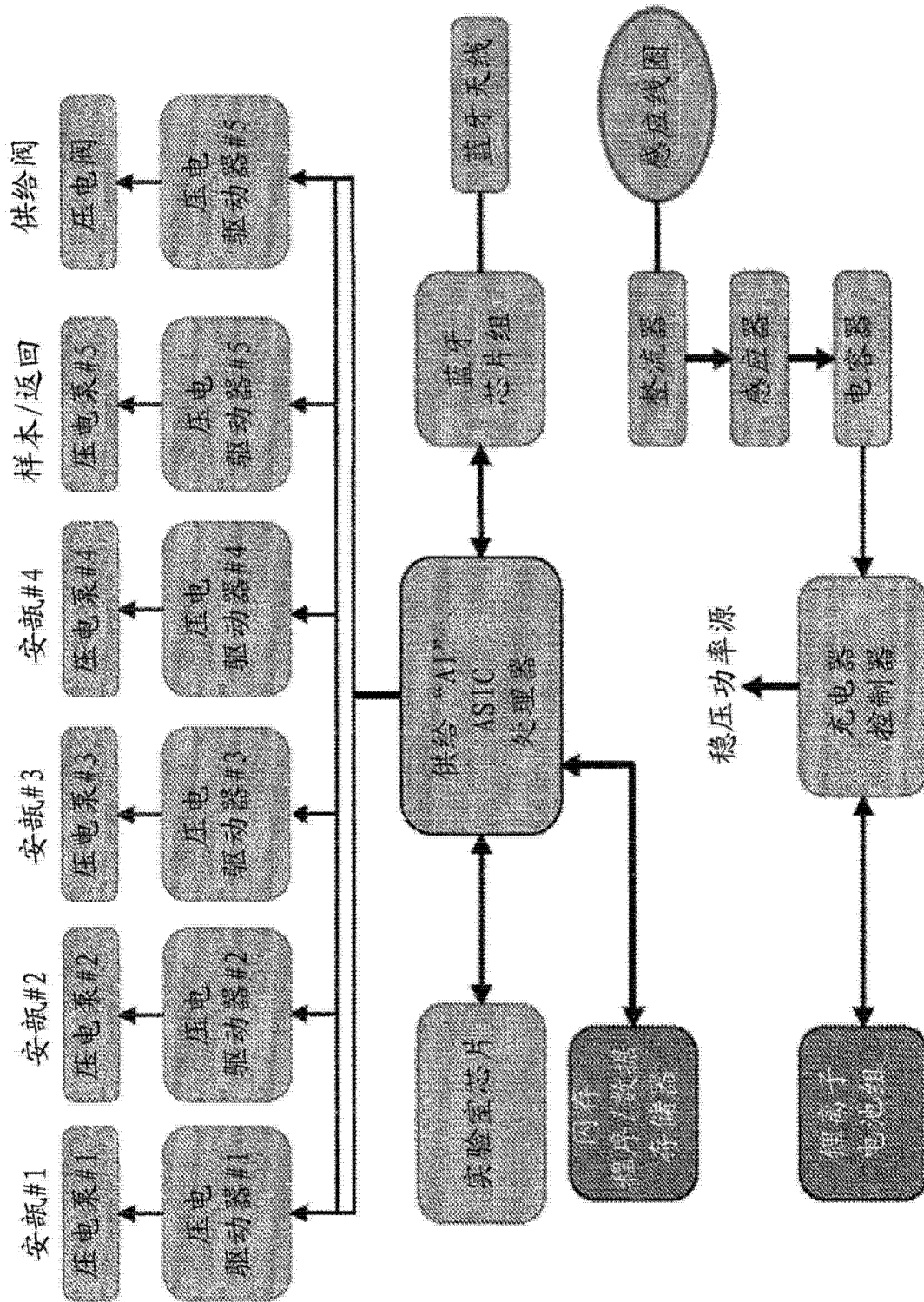


FIG. 17